

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA  
UPORABA KVETIAPINA KOT PRVE IZBIRE PRI  
ZDRAVLJENJU SHIZOFRENIJE

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Uporaba kvetiapina kot prve izbire pri zdravljenju shizofrenije**  
(The use of quetiapine as a first choice in the treatment of schizophrenia)

Ime in priimek: Žan Batista

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2015

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Žan BATISTA

Naslov zaključne naloge: Uporaba kvetiapina kot prve izbire pri zdravljenju shizofrenije

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 78

Število slik: 10

Število tabel: 2

Število referenc: 65

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: shizofrenija, antipsihotiki, kvetiapin, stranski učinki, izidi zdravljenja

Izveček: Shizofrenija je zmerna do huda kronična duševna motnja, za katero so značilne spremembe v mišljenju, zaznavanju, čustvovanju, govoru, samozavesti ter vedenju. Najprepoznavnejši simptomi, ki jih zajema shizofrenija so halucinacije, blodnje, neorganiziran govor, bizarno obnašanje ter apatija. Jasni vzroki za pojav shizofrenije niso znani, bolezen naj bi imela dedno podlago, k njenemu nastanku pa naj bi pripomogli tudi okoljski dejavniki. Shizofrenijo tesno povezujejo z dopaminergičnim sistemom osrednjega živčevja. Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje shizofrenije so prvenstveno antipsihotiki. Dandanes imajo osrednjo terapevtsko vlogo atipični antipsihotiki oz. antipsihotiki druge generacije, med katere sodi tudi kvetiapin. Cilj naloge je pregledati prednosti in tveganja kvetiapina in poiskati alternative farmakološkemu zdravljenju. Kvetiapin ima afiniteto za serotoninske 5-HT<sub>2</sub> receptorje, dopaminske D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> receptorje, histaminske receptorje in adrenergične alfa 1 receptorje. Kvetiapin učinkovito zdravi vse simptome shizofrenije, vendar povzroča številne stranske učinke, med najbolj pogostimi so zaspanost, omotica, glavobol, suha usta in povečanje telesne mase. Kognitivna vedenjska terapija je najbolj pogosta oblika nefarmakološkega zdravljenja. Kot dodatek farmakološkemu zdravljenju pa uporabljamo tudi družinsko terapijo, osebno terapijo ter trening socialnih spretnosti. V zadnjih letih se razvija zdravljenje shizofrenije tudi s pomočjo joge, saj joga vključuje telesno vadbo in meditacijo, ki pripomoreta pri odpravljanju simptomov shizofrenije ter zmanjševanju stresa.

## Key words documentation

Name and SURNAME: Žan BATISTA

Title of the final project paper: The use of quetiapine as a first choice in the treatment of schizophrenia

Place: Koper

Year: 2015

Number of pages: 78

Number of figures: 10

Number of tables: 2

Number of references: 65

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, quetiapine, adverse effects, treatment outcomes

Abstract: Schizophrenia is a mild to severe chronic mental disorder characterized by changes in thinking, perception, feeling, speech, self-esteem and behavior. The most representative symptoms of schizophrenia are hallucinations, delusions, disorganized speech, bizarre behavior, and apathy. Clear reasons for the emergence of schizophrenia are not known; the disease is probably a hereditary and its occurrence is also triggered by environmental factors. Schizophrenia is closely associated with the dopaminergic system of the central nervous system. Drugs that are used to treat schizophrenia are mainly antipsychotics. Nowadays a central therapeutic role have atypical antipsychotics or second-generation antipsychotics, which include quetiapine. The objective of this analysis is to review the benefits and risks of quetiapine and to indicate alternative to pharmacological treatment. Quetiapine has an affinity for the serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors, dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors, histamine receptors and adrenergic alpha-1 receptors. Quetiapine effectively treat all the symptoms of schizophrenia, but causes many side effects, the most frequent are drowsiness, dizziness, headache, dry mouth and weight gain. Cognitive behavioral therapy is the most common form of non-pharmacological treatment. As addition to pharmacological treatment we also use family therapy, personal therapy and social skills training. In recent years, the treatment of schizophrenia with the help of yoga is developing, because yoga includes physical exercise and meditation that helps in reducing symptoms of schizophrenia, and reducing stress.

## Kazalo vsebine

1 UVOD .....	1
2 SHIZOFRENIJA .....	4
2.1 Simptomi .....	5
2.2.1 Pozitivni simptomi .....	5
2.2.2 Negativni simptomi .....	7
2.2.3 Kognitivni simptomi .....	7
2.2 Tipi shizofrenije .....	8
2.3 Diagnoza.....	9
2.4 Etiologija shizofrenije .....	11
2.4.1 Dopaminska hipoteza shizofrenije .....	11
2.4.2 Spremembe v shizofrenih možganih .....	12
2.4.3 Interakcija genetskih, razvojnih in okoljskih dejavnikov.....	15
3 ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE .....	18
3.1 Farmakološko zdravljenje .....	19
3.2 Antipsihotiki.....	21
3.2.1 Klasični antipsihotiki.....	23
3.2.2 Atipični antipsihotiki.....	24
3.2.3 Mehanizmi delovanja antipsihotikov .....	24
3.2.4 Učinki antipsihotikov na specifična območja v možganih.....	26
3.2.5 Absorpcija, distribucija, metabolizem in izločanje antipsihotikov .....	26
3.3 Faze farmakološkega zdravljenja .....	27
3.3.1 Akutna faza zdravljenja.....	27
3.3.2 Stabilizacijska (nadaljevalna) faza zdravljenja .....	28
3.3.3 Faza vzdrževalnega (dolgotrajnega) zdravljenja.....	29
3.4 Terapevtsko rezistentna shizofrenija (na zdravljenje neodzivna) .....	30
3.5 Nefarmakološko zdravljenje .....	30

3.5.1 Družinska terapija .....	31
3.5.2 Kognitivno vedenjska terapija.....	31
3.5.3 Osebnostna terapija .....	32
3.5.4 Trening socialnih spretnosti .....	32
3.6 Uporaba antipsihotikov v Sloveniji.....	33
4 KVETIAPIN.....	34
4.1 Farmakološke lastnosti .....	35
4.1.1 Farmakodinamika.....	35
4.1.2 Farmakokinetika.....	35
4.2 Terapevtska uporaba .....	36
4.2.1 Lestvice ocenjevanja psihopatologije.....	36
4.2.2 Učinki na splošno psihopatologijo .....	37
4.2.3 Učinki na pozitivne in negativne simptome .....	39
4.2.4 Učinki na kognitivne funkcije .....	40
4.2.5 Učinki na simptome depresije .....	41
4.2.6 Učinki na agresivne simptome .....	42
4.3 Stranski (oz. neželeni) učinki .....	42
4.3.1 Povečanje telesne teže .....	45
4.3.2 Somnolenca .....	48
4.3.3 Omotica .....	48
4.3.4 Suha usta .....	49
4.3.5 Hiperglikemija.....	50
4.3.6 Hiperprolaktinemija .....	50
4.3.7 Hiperlipidemija (hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija) .....	51
4.4 Zloraba kvetiapina.....	52
4.5 Uporaba kvetiapina za druge bolezni .....	53
4.5.1 Problematično vedenje .....	53
4.5.2 Nespečnost .....	53

4.5.3 Bipolarna motnja .....	54
4.5.4 Depresija.....	55
4.5.5 Demenca.....	55
4.5.6 Anksioznost.....	55
5 KAKO IZBOLJŠATI IZIDE ZDRAVLJENJA SHIZOFRENIJE.....	56
6 SKLEPI .....	59
7 LITERATURA IN VIRI .....	62

## Kazalo slik

<i>Slika 2.01</i> Razlike med spoloma v letih pri pojavu bolezni (povzeto po Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2013). .....	5
<i>Slika 2.02</i> Razlike v velikosti ventriklov zaradi razvoja shizofrenije pri enojajčnih dvojčkih (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013). .....	13
<i>Slika 2.03</i> Hipokampalne celice pri ljudeh s shizofrenijo in zdravih ljudeh (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).....	13
<i>Slika 2.04</i> Hiperfrontalnost pri reševanju Wisconsinovega testa sortiranja kart (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013). .....	15
<i>Slika 3.01</i> Število hospitaliziranih bolnikov med leti 1900 in 1975 v psihiatričnih bolnišnicah v ZDA (povzeto po Bassuk in Gerson, 1987, po Meyer in Quenzer, 2013) .....	20
<i>Slika 3.02</i> Zakon tretjin (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).....	21
<i>Slika 3.03</i> Korelacija med vezavo antipsihotikov na dopaminske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).....	25
<i>Slika 3.04</i> Korelacija med vezavo antipsihotikov na serotonininske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).....	26
<i>Slika 3.05</i> Najbolj pogosto predpisani antipsihotiki v Sloveniji (povzeto po IVZ, 2009; IVZ, 2010b; IVZ, 2011; IVZ, 2012; IVZ, 2014 po Kržič, 2014). .....	33
<i>Slika 4.01</i> Kemična struktura kvetiapina (povzeto po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) .....	34



## 1 UVOD

Shizofrenija je blaga do huda kronična duševna motnja, ki prizadane približno 1% celotne populacije. Zanj je značilno nelogično mišljenje, pomanjkanje razsodnosti in nesposobnost prepoznavanja realnosti (Meyer in Quenzer, 2013). Najprepoznavnejši simptomi, ki jih zajema shizofrenija, so halucinacije, blodnje, neorganiziran govor, bizarno obnašanje ter apatija. Diagnoza temelji na opaženem vedenju in pripovedi osebe. Bolniku lahko shizofrenija povzroča težave na področju šolanja, delovnem mestu, pri iskanju zaposlitve, samostojnem življenju ter medosebnih odnosih. Simptomi shizofrenije se najpogosteje pojavijo v poznih najstniških letih ali v zgodnjih dvajsetih letih. Pri razvoju shizofrenije so pomembni tako genetski kot okoljski dejavniki. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ima shizofrenijo več kot 21 milijonov ljudi po svetu (WHO, 2014). Povzroča veliko invalidnost in ekonomsko breme celotni svetovni populaciji in po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije sodi med deset najbolj obremenilnih bolezni sveta (Štuhec, Petrica in Toni, 2012). Osnovno zdravljenje shizofrenije poteka z zdravili, pridružujejo pa se mu različne psihoterapevtske metode ter psihosocialni ukrepi (Kores Plesničar, 2013).

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje shizofrenije so antipsihotiki. Moderna psihofarmakologija se je pričela leta 1956 z uporabo prvega antipsihotika kloropromazina, pred tem je bila zgodovina zdravljenja shizofrenije klavrna. V naslednjih 15. letih so razvili številne druge antipsihotike, v 90. letih prejšnjega stoletja pa so osrednjo terapevtsko vlogo prevzeli atipični antipsihotiki oziroma antipsihotiki druge generacije. Ta zdravila so razvili, da bi izrazito zmanjšali stranske učinke ob vsaj enaki terapevtski učinkovitosti (Kores Plesničar, 2013). Vendar se tudi pri uporabi atipičnih antipsihotikov stranski učinki pojavljajo in se tako kljub njihovim terapevtskim prednostim stranskim učinkom ne da povsem izogniti.

Vsi ti stranski učinki niso zanemarljivi, saj mnogi lahko vodijo v nadaljne zdravstvene in socialne probleme. Povišana telesna teža lahko naprimer vodi v debelost, bolezni srca in ožilja ter sladkorno bolezen. Z zdravili povzročena zvišanja prolaktina (hiperprolaktinemija) lahko povzročijo neželene učinke, kot so galaktoreja (nastanek in izločanje mleka pri nedeječi ženski), ginekomastija (povečane prsi pri moških), nepravilnosti pri menstrualnem ciklu in spolne disfunkcije. Hiperglikemija je zvišana koncentracija glukoze v krvi. Stanje kronične hiperglikemije je sladkorna bolezen/diabetes, ki nastane zaradi pomanjkanja insulina ali

odpornosti proti njegovemu delovanju. Vse to lahko močno vlpiva na stopnjo sprejemanja zdravil. Tako se velikokrat zdi, da so stranski učinki antipsihotikov podcenjeni.

Ne le, da so stranski učinki antipsihotikov velikokrat podcenjeni, nedavni dokazi sistematskih pregledov in meta-analiz kažejo na to, da je klinična učinkovitost in uspešnost antipsihotikov pri ljudeh s psihotično motnjo precenjena. Meta-analiza je pokazala, da dokazljivi učinki antipsihotikov v primerjavi s placebom obstajajo, vendar pa izboljšave v primerjavi s placebom niso tako velike, kot so sprva mislili (Leucht, Arbter, Engel, Kissling in Davis po Morrison, Hutton, Shiers in Turkington, 2012). Nekateri navajajo, da lahko antipsihotiki senzibilizirajo možgane in sprožijo psihozo ob prekinitvi zdravljenja. Dokazi iz primerjalnih študij kažejo, da so si nekateri posamezniki opomogli od psihoze brez jemanja antipsihotikov. Nekateri trdijo, da naj bi antipsihotiki pomagali le, če jih uporabljamo selektivno in jih postopoma odpravimo v najkrajšem možnem času (Gluck, 2008). Nekaj pomislekov je bilo izraženih o dolgoročni učinkovitosti antipsihotikov v treh obsežnih raziskavah Svetovne zdravstvene organizacije, kjer je bilo ugotovljeno, da imajo posamezniki z diagnozo shizofrenije boljše dolgoročne rezultate v državah v razvoju, kjer je manjša dostopnost in uporaba antipsihotikov kot v razvitih državah (Patel, Cohen, Thara in Gureje, 2006).

Tako se dandanes pri zdravljenju shizofrenije zdi, da je zdravilna moč atipičnih antipsihotikov mnogokrat precenjena, medtem ko so stranski učinki podcenjeni, za kar je dokaz tudi velik odstotek bolnikov, ki ne upoštevajo predpisanega zdravljenja in zaradi slabega počutja po jemanju antipsihotikov prenehajo z jemanjem le teh (Morrison, Hutton, Shiers in Turkington; 2012). Lieberman idr. (2005) so v obširni raziskavi CATIE (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) dokazali, da bolniki s kronično shizofrenijo v visoki stopnji prenehajo svoje zdravljenje z antipsihotiki, kar kaže na precejšnje omejitve učinkovitosti zdravil. Nesodelovanje bolnikov pri zdravljenju namreč močno zmanjšuje učinkovitost antipsihotikov. S tem se poraja vprašanje ali je sploh smiselno uporabljati antipsihotike ter ali so koristi zdravljenja z antipsihotiki vredna tveganja stranskih učinkov.

V zaključni nalogi bom obravnaval atipični antipsihotik kvetiapin, ki je največkrat predpisan antipsihotik v Sloveniji (Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2012). Povezan je s številnimi stranskimi učinki, med najbolj pogostimi pa so zaspanost, omotica, glavobol, suha usta, povečanje telesne mase, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija, hiperprolaktinemija, astenija (kronična izčrpanost organizma), zaprtje, povišanje jetrnih encimov, znižan hemoglobin, nizek krvni pritisk, faringitis (vnetje žrela), dispepsija (izražena kot bolečina v zgornjem delu trebuha), motnje srčnega ritma, slabost,...

Namen zaključne naloge je pregledati področje zdravljenja shizofrenije s kvetiapihom in pregledati stranske učinke zdravila, s katerimi se spopadajo bolniki, zdravljeni z njim. Cilj naloge je primerjati koristi zdravljenja s kvetiapihom glede na ostale klasične in atipične antipsihotike ter ugotoviti, kateri so najpogostejši stranski učinki pri zdravljenju s kvetiapihom ter zakaj do njih pride. Prav tako je cilj naloge presoditi, kako koristi zdravljenja s kvetiapihom pretehtajo tveganja tega zdravila ter pregledati potencialne nove indikacije za uporabo tega zdravila.

## **2 SHIZOFRENJA**

Beseda shizofrenija je sestavljena iz dveh grških besed, iz besede shizo, ki pomeni razdeljeno, razcepljeno ter iz besede freno, ki pomeni razum, misli. Beseda shizofrenija torej označuje razcepljene misli oz. mentalne funkcije.

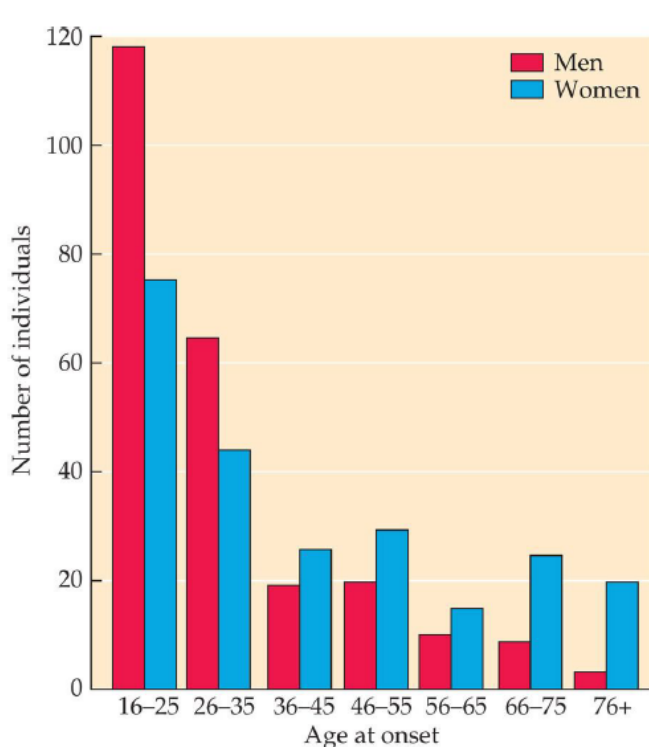
Shizofrenija je blaga do huda kronična duševna motnja, za katero so značilne spremembe v mišljenju, zaznavanju, čustvovanju, govoru, samozavesti ter vedenju (WHO, 2014). Najprepoznavnejši simptomi, ki jih zajema shizofrenija so halucinacije, blodnje, neorganiziran govor, bizarno obnašanje ter apatija.

Shizofrenija je nedvomno ena najbolj resnih in hudih duševnih motenj, ki prizadene človeka v njegovih mladih letih ter pomembno vpliva na njegovo nadaljnje življenje. Ponavadi se pojavi v pozni adolescenci ali zgodnji odraslosti, s prevalenco med 0.5 in 1 % (Kores Plesničar, 2013). Shizofrenija v enaki meri prizadene tako moške kot ženske, obstaja pa razlika pri času pojava bolezni, kar je razvidno iz slike 2.01 (Meyer in Quenzer, 2013).

Bolniku lahko shizofrenija predstavlja težave na področju šolanja, delovnem mestu, pri iskanju zaposlitve, samostojnem življenju ter medosebnih odnosih.

Bolnik s shizofrenijo ima lahko naprimer občutek, da neka oseba pozna njegove misli, da mu nekdo vsiljuje neko svojo misel, ali da mu hoče škodovati, kar velikokrat vodi v socialni umik. Prvi znaki shizofrenije se kažejo tudi skozi govor, ki ni urejen, ampak je prazen, reven in osiromašen, v najhujših primerih je govor tako dezorganiziran, da ga sploh ne razumemo, kar imenujemo besedna solata (Kores Plesničar, 2013).

Približno 30 do 50 % oseb s shizofrenijo se svoje motnje sploh ne zaveda ali pa jo zanika (Baier, 2010).



Slika 2.01 Razlike med spoloma v letih pri pojavu bolezni (povzeto po Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2013).

Na vzorcu 470 bolnikov se je med 16 in 25 letom starosti shizofrenija pojavila pri 115 moških in pri 75 ženskah, med 26 in 35 letom se je pojavila pri 60 moških ter 45 ženskah, med 36 in 45 letom pri 18 moških ter 25 ženskah, med 46 in 55 letom pri 19 moških ter 30 ženskah, med 56 in 65 letom pri 10 moških ter 15 ženskah, med 66 in 75 letom pri 9 moških ter 25 ženskah, po 76 letu starosti pa pri 4 moških ter 20 ženskah. Vzorec je pokazal, da oba spola kažeta maksimalen pojav simptomov med 16 in 25 letom starosti. Pri moških pojavljanje bolezni s starostjo upada. Pri ženskah je nastop bolezni do 36 leta manjši kot pri moških. Po letu 36 pa več žensk kot moških doživi svojo prvo epizodo in ta razlika se s starostjo stopnjuje (Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2013).

## 2.1 Simptomi

### 2.2.1 Pozitivni simptomi

Med pozitivne simptome uvrščamo psihotična vedenja, ki pri zdravem človeku niso del normalnega delovanja. Bolniki s pozitivnimi simptomi se običajno dobro odzivajo na zdravlila. Med pozitivne simptome štejemo:

- *Halucinacije* so zmotne zaznave, brez resničnih dražljajev ali objektov. So klasični psihotični simptomi, ki odražajo izgubo meje med osebo (jazom) in zunanjim svetom. Bolnik ne more ločiti med svojimi lastnimi mislimi in zaznavami ter tistimi, ki jih pridobiva iz zunanjega sveta (Kores Plesničar, 2013). Halucinacije so lahko katere koli senzorne modalnosti. Najpogostejše so slušne halucinacije, ki so lahko glasovi, piki, piski ali glasba, lahko so tihe ali glasne, en sam glas ali več glasov, moški ali ženski. Glasovi med seboj lahko komentirajo, kar bolnik počne ali misli, lahko pa so tudi ukazovalni (imperativni). Poleg slušnih halucinacij lahko bolniki doživljajo tudi vidne halucinacije, ko vidijo predmete, ki jih ni, halucinacije vonja in okusa. Redkejšje so taktilne halucinacije, ki se odražajo kot dotiki, gomazenje ali občutek elektriziranja in cenestetične halucinacije, ki se odražajo kot premiki notranjih organov, kosti itd.
- *Blodnje oz. vsebinske motnje mišljenja* so v shizofreniji pogoste in raznovrstne. Gre za lažna prepričanja, ki jim bolniki s shizofrenijo verjamejo, tudi če jim je dokazano, da njihova prepričanja niso resnična in logična (NIMH, 2009 po Kržič, 2014). Najpogosteje so prisotne preganjalne in nanašalne blodnje. Bolnik je prepričan, da mu nekdo sledi, da ga opazujejo, mu prisluškujejo, da po televiziji govorijo o njem, se mu smejuje za hrbtom itd. Prepričan je lahko tudi, da nekaj ali nekdo preko zunanjih sil nadzoruje njegove misli in telo (Kores Plesničar, 2013). Poleg teh blodenj pa se pojavljajo tudi ljubosumnostne, veličinske, religiozno – mistične, depresivne in erotične.
- *Motnje mišljenja oz. dezorganiziran govor* so miselne zapore, ki bolniku pri polni zavesti, ustavijo miselni tok tako, da je šele po določenem času sposoben nadaljevati z govorom oz. dokončati zastavljeno nalogo. Prisoten je reven govor z ohlapnimi asociacijami (bolnik kar zdrsi iz ene vsebine v drugo), odgovori so tangentni (odgovori mimo, le delno ali pa sploh niso povezani z vsebino pogovora). Lahko je govor dezorganiziran do te mere, da bolnika sploh ne razumemo, ta pojav imenujemo besedna solata (Kores Plesničar, 2013).
- *Motnje gibanja* se pojavijo le pri nekaterih bolnikih. Sem spadajo katatonski znaki, ki so značilni predvsem za katatonsko obliko shizofrenije. Motorični simptomi segajo vse od stuporja do hude vznemirjenosti. V katatonskem stuporju je bolnik nepremičen

oz. neodziven, ure dolgo lahko leži, sedi ali stoji v nepremični drži, čeprav je pri polni zavesti, pri katatonski vznemirjenosti pa je njegova motorična dejavnost nenadzorovana in brezciljna (Kores Plesničar, 2013).

### 2.2.2 Negativni simptomi

Negativni simptomi se kažejo kot zmanjševanje ali izguba normalnih funkcij, lahko se kažejo kot primankljaj normalnih čustvenih odzivov ali drugih miselnih procesov. Negativni simptomi bolj kot pozitivni slabšajo kakovost življenja bolnikov in se slabše odzivajo na zdravlila. Težje jih prepoznamo kot simptome shizofrenije oz. jih lahko zamešamo za ostale motnje čustvovanja. Bolniki z negativnimi simptomi ponavadi potrebujejo pomoč pri vsakodnevnih opravilih kot so skrb za higieno itd. Med negativne simptome spadajo:

- *Alogija* oz. nezmožnost oblikovanja stavkov je upad spontanega govora ali težnje po govoru. Govor postane prazen in osiromašen, bolniki govorijo v enozložnicah, govor običajno ni tekoč.
- *Čustvena plitkost (ohlapnost)* bolnik se lahko neprimerno in neustrezno smeje ob žalostni pripovedi oz. dogodkih ali pa se brez razloga hihita. Čustvena plitkost pomeni zmanjšanje čustvenega odzivanja in njegove izraznosti. Kaže se z nespremenjeno obrazno mimiko, z zmanjšanjem spontanih gibov, odsotnostju gestikulacije, s slabim očesnim stikom ter z monotonim in počasnim govorom (Kores Plesničar, 2013). Bolnik je nesposoben raznolikih čustvenih reakcij, ki so značilne za zdravega človeka, je brezvoljen, ravnodušen in se socialno odmakne.
- *Pomankanje volje* se izraža kot izguba volje ter zmanjšanje k cilju usmerjene dejavnosti. Bolnik brez razloga ne pride na delo, ne pospravlja, ne skrbi za higieno, gleda televizijo itd.
- *Nezmožnost uživanja v stvareh*, ki veselijo večino ljudi, ali v aktivnostih, ki so jih nekoč veselile. Bolnik se ne ukvarja s športom, hobiji itd.

### 2.2.3 Kognitivni simptomi

Večina ljudi s shizofrenijo trpi zaradi težav s spominom, učenjem, zbranostjo in sposobnostjo abstraktnega mišljenja (Levine in Levine, 2009). Bolnik se težko nauči novih stvari, si prikliče v spomin tisto, kar je včasih znal, in težka uporablja veščine, ki jih je že osvojil. Kognitivni simptomi posamezniku otežijo delo na dotedanjem delovnem mestu, šolanje ali udeležbo pri aktivnostih, v katerih je prej užival.

## 2.2 Tipi shizofrenije

V Evropi uporabljamo Mednarodno klasifikacijo bolezni MKB-10, ki ga ureja Svetovna zdravstvena organizacija. Diagnostični in statistični pripomoček duševnih motenj (DSM) pa je priročnik za standardno klasifikacijo duševnih motenj, ki ga uporabljajo v ZDA. Izdaja ga ameriško psihiatrično združenje.

V Sloveniji večinoma uporabljamo klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije MKB-10 (Koprivšek, 2011), ki opisuje naslednje tipe shizofrenije:

- *Paranoidna shizofrenija*: V klinični sliki prevladujejo bolj ali manj stabilne preganjalne in nanašalne blodnje, zaznavne motnje (predvsem slušne), torej pozitivni simptomi shizofrenije. Prognoza te oblike je ugodnejša za zdravljenje oz. uravnavanje od ostalih tipov, po pogostosti pa prevladuje.
- *Hebefrenska shizofrenija* (po DSM-IV dezorganizirana): pojavlja se zgodaj (od 15. leta naprej), v njej pa prevladujejo čustvene motnje, formalne motnje mišljenja, dezorganizirano mišljenje, nenavadno vedenje in depersonalizacije. Socialni stik je pomembno moten.
- *Katatonična shizofrenija*: pojavlja se redkeje kot nekoč. Zanja so značilni psihomotorni simptomi, ki se lahko izmenjujejo med dvema skrajnostima, tj. med hiperkinezijo (neustavljivo gibanje) in stuporjem (negibnostjo).
- *Nediferencialna shizofrenija*: imenuje se tudi atipična shizofrenija, ker opisane klinične slike ustrezajo sicer splošnim znakom shizofrenije, ne pa vsem merilom za posamezni podtip.
- *Rezidualna shizofrenija*: gre za kronično motnjo, ki se razvije po več shizofrenih epizodah; opredeljuje jo predvsem negativna simptomatika. Bolniki so pasivni, neiniciativni, manj dejavni, miselno in čustveno osiromašeni.



- *Postshizofrena depresija*: gre za pojav depresivne epizode po obdobju shizofrenskih simptomov, slednji pa ne prevladujejo. 10% bolnikov te skupine umre zaradi samomora.
- *Enostavna shizofrenija*: počasen in postopen razvoj, ki traja vsaj eno leto, predvsem iz negativnih simptomov shizofrenije, brez predhodnih tipičnih shizofrenih znakov.

V letu 2013 je izšel priročnik ameriškega psih. združenja DSM – V, kjer je izločeno deljenje shizofrenije na različne podtipe zaradi omejene diagnostične stabilnosti, nizke zanesljivosti in slabe veljavnosti. Prav tako različni podtipi niso kazali različne vrste odzivov pri zdravljenju ali različnega poteka bolezni (American Psychiatric Association [APA], 2013 po Kržič, 2014).

Prejšnji izvod pripomočka DSM-IV pa razlikuje pet zgoraj opisanih tipov shizofrenije: *paranoidno*, *dezorganizirano* (po MKB-10 hebefrensko), *katatonično*, *nediferencialno* ter *rezidualno* shizofrenijo.

## 2.3 Diagnoza

Čeprav se zdi, da je simptome shizofrenije zlahka prepoznati, diagnoza shizofrenije ni lahka. Razlog za to je, da bolniki ne kažejo identičnega vzorca bolezni, prav tako pa ne obstaja noben simptom, ki bi se pojavil pri vseh bolnikih s shizofrenijo. Poleg tega se simptomi pri posamezniku skozi leta zdravljenja spreminjajo, kar lahko vodi do sprememb v diagnozi (Meyer in Quenzer, 2013).

Shizofrenijo diagnosticiramo na podlagi meril, bodisi na osnovi 5. izdaje Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-V), ki ga izdaja Ameriško psihiatrično združenje, bodisi na osnovi 10. izdaje Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (MKB-10) Svetovne zdravstvene organizacije.

Po Mednarodni klasifikaciji bolezni MKB-10, ki jo večinoma uporabljamo v Sloveniji, morajo biti za postavitve diagnoze izpolnjeni naslednji pogoji (WHO, 1992 po Kržič, 2014):

Vsaj eden od naslednjih simptomov mora biti prisoten večino časa v poteku psihotične faze bolezni in mora trajati vsaj en mesec:

- a) miselni odmevi, vsiljevanje ali prekinitev misli,

- b) blodnje nadzora, vpliva ali pasivnosti, ki vplivajo na gibanje telesa ali zmotno dojetanje,
- c) halucinacijski glasovi, ki komentirajo bolnikovo vedenje ali razpravljajo med seboj ter halucinacijski glasovi iz nekega dela telesa,
- d) stalne blodnje, ki so kulturno neprimerne in popolnoma nemogoče (npr. da lahko nadzira vreme ali govori z nezemljani).

Ali pa morata biti prisotna vsaj dva od naslednjih simptomov večino časa v poteku bolezni in morata trajati vsaj en mesec:

- a) dolgotrajne halucinacije, ki se pojavljajo vsak dan vsaj en mesec in jih spremljajo blodnje, brez jasnih čustvenih vsebin,
- b) neologizmi, miselne zapore ali vrivanje misli v miselni tok, ki se kaže v neskladnem in nesmiselnem govoru,
- c) katatonsko vedenje, kot so nemir, stupor, katalepsija in mutizem,
- d) negativni simptomi, kot so apatija in neustrezni čustveni odziv (mora biti jasno, da ni posledica depresije ali zdravil).

Pri diagnosticiranju je potrebno biti previden v primeru, da bolnik izpolnjuje tudi kriterije za manično ali depresivno epizodo. Takrat morajo biti zgoraj naštetimi simptomi zaznavni, preden se razvijejo motnje razpoloženja. Motnja ne sme biti posledica bolezni možganov ali z alkoholom in drogami povezanih zastrupitev, odvisnosti ali odtegnitev.

Po DSM-IV pa morajo biti za diagnozo shizofrenije prisotni naslednji znaki (APA, 1994 po Kržič, 2014):

- A. Značilni simptomi: Dva od naslednjih znakov morata biti prisotna vsaj en mesec
  - a. Blodnje.
  - b. Halucinacije.
  - c. Neorganiziran govor.
  - d. Neorganizirano ali katatonično vedenje.
  - e. Negativni simptomi, kot so čustvena plitvost, alogija in pomanjkanje motivacije.

Samo en simptom iz kriterija A pa je potreben v primeru bizarnih motenj ali slušnih halucinacij, ki opredelijo bolnikovo vedenje ali v primeru slušnih halucinacij, ko se dva ali več glasov pogovarja med seboj.

- B. Socialna disfunkcija: od nastopa motenj mora biti dlje časa prizadeto eno od področij delovanja, kot so delo, medosebni odnosi ali samooskrba.
- C. Trajanje: znaki motnje morajo biti prisotni vsaj 6 mesecev. V tem času morajo vsaj en mesec biti prisotni simptomi iz točke A.
- D. Izključitev shizofrenih motenj in motenj čustvovanja: Motnje čustvovanja in shizofrene motnje so bile izključene, ker ni bilo hude depresivne, manične ali depresivno – manične epizode sočasno s simptomi shizofrenije, če pa so se ti simptomi pojavili, so bili veliko krajši, glede na simptome shizofrenije.
- E. Izključitev opredelitve zdravstvenega stanja zaradi jemanja psihoaktivnih snovi: motnja ni posledica fiziološkega učinka snovi (zdravila ali zlorabe drog) na splošno zdravstveno stanje.
- F. Povezanost z motnjami v razvoju: če ima bolnik avtizem ali drugo motnjo v razvoju, je diagnoza shizofrenije potrjena samo, če prisotne blodnje ali halucinacije trajajo dalj od enega meseca.

DSM-V v nasprotju z DSM-IV izključuje opombo iz kriterija A, kjer je za potrditev diagnoze potrebna prisotnost samo enega simptoma, če so to bizarne blodnje ali slušne halucinacije. Pri DSM-V sta za potrditev diagnoze nujno potrebna dva simptoma iz kriterija A. Poleg tega je v DSM-V dodan kriterij, da mora posameznik za potrditev diagnoze doživljati enega od pozitivnih simptomov: blodnje, halucinacije ali neorganiziran govor (APA, 2013 po Kržič, 2014).

## **2.4 Etiologija shizofrenije**

Točni vzroki za pojav shizofrenije še niso popolnoma znani, obstaja pa več teorij. Te teorije zajemajo nevrokemične, anatomske, funkcionalne, genetske, razvojne in okoljske dejavnike.

### **2.4.1 Dopaminska hipoteza shizofrenije**

Osnovna dopaminska hipoteza je stara 30 let in predpostavlja, da je shizofrenija posledica prekomerne dopaminske dejavnosti (Kores Plesničar, 2013). Osnovana je na treh izhodiščih: da antagonisti dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub> izboljšajo simptome bolezni, predvsem pozitivne;

da dopaminski agonisti povzročajo psihotična stanja, podobna shizofreniji; da so prisotne spremembe v dopaminskih funkcijah. Dopaminski sistem v možganih sestavljajo štiri glavne poti: mezolimbčna, mezokortikalna, nigrostriatna in tuberoinfundibularna pot.

Z mezolimbčno dopaminsko potjo je povezana mezolimbčna hipoteza pozitivnih simptomov, ki navaja, da je dopaminska hiperaktivnost te poti povezana s pozitivnimi psihotičnimi simptomi. Verjetno ima pomembno vlogo v čustvenem vedenju, slušnih halucinacijah, blodnjah in formalnih motnjah mišljenja (Kores Plesničar, 2013).

Mezokortikalno pot pa povezujejo z negativnimi in kognitivnimi simptomi shizofrenije. Nekateri raziskovalci menijo, da je prisotno pomanjkanje dopamina v mezokortikalnem predelu, predvsem v dorzolateralni prefrontalni skorji, drugi pa, da so negativni simptomi posledica izgorelega nevronskega sistema, kar naj bi bilo povezano z ekscitotoksično (toksične okvare nevronov) dejavnostjo glutamata (Kores Plesničar, 2013).

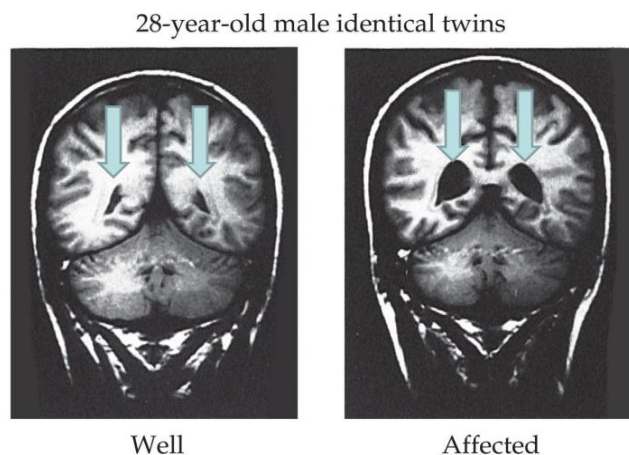
Pomankanje dopamina v nigrostriatni dopaminski poti povzroča podobne motnje gibanja kot pri Parkinsonovi bolezni in ekstrapiramidne stranske učinke ob uporabi antipsihotikov, prekomerna dejavnost dopamina v tej poti pa lahko povzroča hiperkinetične motnje gibanja, kot so horeje, diskinezije in tiki.

## **2.4.2 Spremembe v shizofrenih možganih**

### 2.4.2.1 Strukturne spremembe

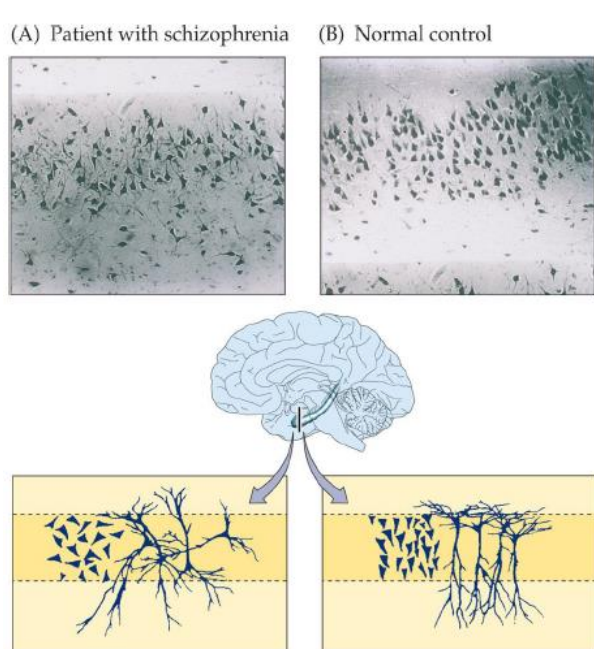
Pri bolnikih s shizofrenijo so številne študije s pomočjo tehnik slikanja možganov, odkrile spremembe možganske strukture. Znanstveniki so pri shizofrenih bolnikih opazili možgansko atrofijo ter posledično povečanje ventriklov. Prav tako je zmanjšan volumen bazalnih ganglijev, temporalnega režnja ter hipokampusa (Meyer in Quenzer, 2013).

Na sliki 2.02 sta prikazani sliki možganov zdravega dvojčka in dvojčka s shizofrenijo. Zdrav dvojček ima normalno velike ventrikle, pri dvojčku s shizofrenijo pa so ventrikli močno povečani.



Slika 2.02 Razlike v velikosti ventriklov zaradi razvoja shizofrenije (desna slika) pri enojajčnih dvojčkih (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

Celice hipokampusa so pri ljudeh s shizofrenijo bolj neorganizirane kot pri zdravih ljudeh. Iz slike 2.03 je razvidno, da so pri zdravih ljudeh dendriti usmerjeni v isto smer in rastejo naravnost, pri ljudeh s shizofrenijo pa je njihova rast usmerjena v vse smeri.



Slika 2.03 Hipokampalne celice pri ljudeh s shizofrenijo in zdravih ljudeh (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

Malo verjetno je, da bi do deorganiziranosti hipokampalnih celic prišlo v katerem drugem razvojnem času kot v embriogenezi. Zgodnje nepravilnosti v hipokampusu pa naj bi bile vsaj

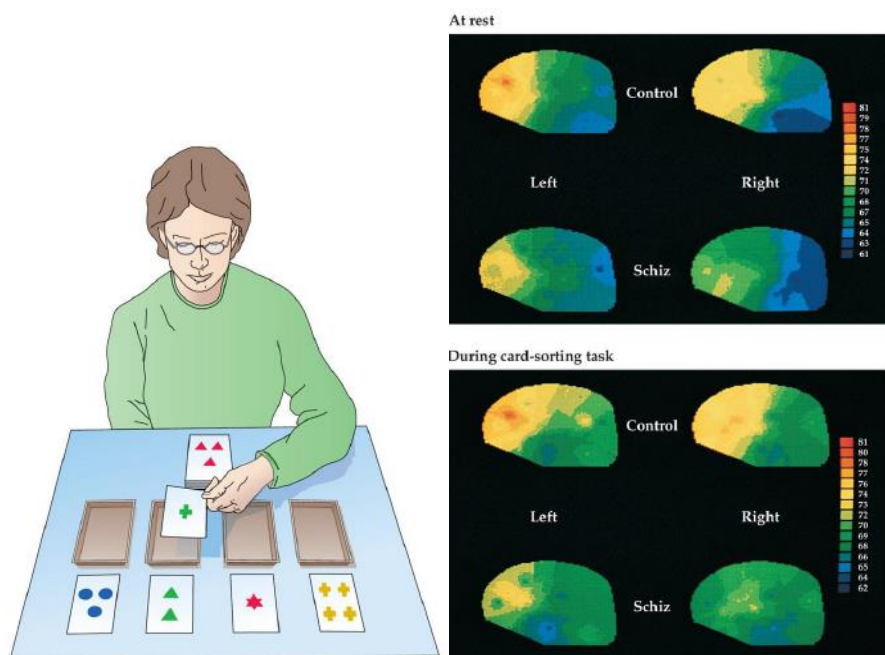
delno odgovorne za nepravilnosti v strukturi in funkciji prefrontalnega korteksa (Kolb in Whishaw, 2003 po Kržič, 2014).

Hipokampus in bazalne ganglije povezujejo s spominskimi nepravilnostmi ter s slabimi kognitivnimi sposobnostmi shizofrenih bolnikov (Meyer in Quenzer, 2013).

#### 2.4.2.2 Funkcionalne spremembe

Poleg strukturnih sprememb se pri bolnikih s shizofrenijo pojavijo tudi funkcionalne spremembe. Najpogostejša sprememba je upad funkcionalnosti prefrontalnega korteksa, čemur pravimo hipofrontalnost. PET in SPECT študije so pri shizofrenih bolnikih, med reševanjem strateške naloge ter naloge načrtovanja, pokazale manjše povečanje možganskega pretoka krvi v prednjem možganskem režnju (frontalni korteks), kot pri zdravih ljudeh. Zmanjšan pretok krvi pa je povezan z manjšo porabo glukoze, ki je dober pokazatelj aktivnosti možganskih celic (Meyer in Quenzer, 2013).

Na sliki 2.04 lahko vidimo, da je v kontrolni skupini prednji možganski režanj veliko bolj aktiven (več rumene barve), tako v času počitka kot med opravljanjem naloge, kar se kaže v boljšem kognitivnem delovanju pri zdravih ljudeh, v primerjavi s shizofreniki, ki imajo oslABLJENE kognitivne funkcije.



Slika 2.04 Hiperfrontalnost pri reševanju Wisconsin testa sortiranja kart (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

### 2.4.2.3 Psihofiziološke nepravilnosti

Večina pacientov s shizofrenijo kaže nefunkcionalnost očesnega gibanja, kot je naprimer sposobnost vizualnega sledenja premikajočim predmetom. Shizofren bolnik ne more z očmi slediti nihanju nihala, če ima glavo pri miru. Nefunkcionalnost očesnega gibanja pa je zelo prisotna tudi pri mnogih sorodnikih shizofrenih bolnikov, genetske raziskave so ugotovile, da je za to kriv okvarjen gen, ki se najverjetneje podeduje skupaj z geni, ki opredeljujejo shizofrenijo (Meyer in Quenzer, 2013).

## 2.4.3 Interakcija genetskih, razvojnih in okoljskih dejavnikov

### 2.4.3.1 Dednost

Pomembnost dednih dejavnikov je bila demonstrirana na podlagi številnih družinskih študij, pri študijah dvojčkov ter posvojitvenih študijah. Raziskovalci so pokazali, da sorodniki obolelih pogosteje zbolijo za shizofrenijo kot ostali. Čim bližja je genetska sorodnost, večja je

vrjetnost za pojav shizofrenije pri sorodnikih. Gottesman (1991 po Meyer in Quenzer, 2013) je povzel veliko število podatkov iz družinskih študij in študij dvojčkov opravljenih med letom 1920 in 1987, ki so pokazali, da tveganje za razvoj shizofrenije varira na podlagi števila genov, ki si jih posameznik deli z nekom, ki ima shizofrenijo. V primerjavi s tveganjem za razvoj shizofrenije pri splošni populaciji, ki je 1%, prvostopenjski sorodniki kot so starši, otroci, bratje in sestre kažejo 12 kratno tveganje, kar pomeni od 6% do 17%. Druga stopnja sorodnikov kot so strici, tete, nečaki, vnuki, polbratje in sestre, imajo 4% tveganje za pojav bolezni. Če se shizofrenija pojavi pri enem od dvojajčnih dvojčkov je možnost, da se bo pojavila tudi pri drugemu 17%. Pri enojajčnih dvojčkih je tveganje 48%, kar kaže, da dedni dejavniki niso popolnoma odgovorni za pojav shizofrenije, če bi bili, bi tveganje za pojav shizofrenije pri drugem dvojčku moralo biti 100%, saj imata popolnoma iste gene.

#### 2.4.3.2 Razvojne nepravilnosti

Veliko raziskovalcev verjame, da perinatalne razvojne nepravilnosti možganov skupaj z genetsko opredeljenostjo za pojavnost shizofrenije vodijo v nastanek bolezni. Številni viri kažejo, da so posamezniki s shizofrenijo imeli več perinatalnih zapletov kot ostala populacija. Poškodbe možganov med nosečnostjo in porodom zaradi pomanjkanja kisika, uporabe drog, endokrinih motenj in drugih vzrokov, so se v večji meri pojavljale pri posameznikih, ki so kasneje zboleli za shizofrenijo. Tudi okužbe z virusi (npr. ošpicami) v drugem trimesečju povečajo možnost za nastanek shizofrenije pri otroku (Meyer in Quenzer, 2013).

Strukturne nepravilnosti v možganih naj bi bile posledica motenj v procesu množenja in izgube celic, ki poteka v adolescenci. Keshevan idr. (1994, po Meyer in Quenzer, 2013) so pri shizofrenih bolnikih pogosteje kot pri zdravi populaciji odkrili pretirano zmanjšanje celic v prefrontalnem korteksu (povezano z negativnimi simptomi) in nezadostno celično zmanjšanje v nekaterih subkortikalnih strukturah (povezano s pozitivnimi simptomi).

#### 2.4.3.3 Psihosocialna interakcija

K nastanku shizofrenije lahko prispevajo tudi zelo stresni življenjski dogodki in disfunkcionalno družinsko okolje. Zato je zelo pomembno kako se posameznik zna soočiti s



stresom, tu si lahko pomagamo s tehnikami obvladovanja stresa ter strategijami reševanja problemov (Meyer in Quenzer, 2013).

### 3 ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE

Shizofrenija je kronična duševna motnja, zato sta tudi zdravljenje in rehabilitacija dolgotrajni. Namen je odstraniti ali omiliti njene simptome in preprečiti prizadetost oz. zmanjšane sposobnosti pri večini pacientov (Koprivšek, 2011). Popolnoma shizofrenije (še) ni mogoče pozdraviti, lahko pa odstranimo in omilimo znake bolezni, ter bolnikom omogočimo zadovoljivo kakovost življenja. Zdravljenje shizofrenije je večplastno, uporabljamo zdravila, psihoterapevtske in socioterapevtske ukrepe.

Zdravila predstavljajo osnovo zdravljenja. Zelena posledica delovanja zdravil je uravnovešenje nevrobioloških procesov v možganih, ki pri motnji delujejo neuravnoteženo (Koprivšek, 2011). Pri shizofreniji in drugih psihotičnih motnjah uporabljamo predvsem antipsihotike, s katerimi najbolj uspešno odpravljamo pozitivne in razpoloženske simptome, nekoliko manj pa negativne in kognitivne. Od drugih skupin zdravil uporabljamo še anksiolitike in sedative, antidepresive, stabilizatorje razpoloženja in antiholinergične antiparkinsonike.

Elektrokonvulzivne terapije v Sloveniji že nekaj let ne uporabljamo, uspešnost te vrste zdravljenja je v določenih podtipih shizofrenije dokazana, ima pa negativen odziv pri ljudeh, predvsem svojcih bolnikov.

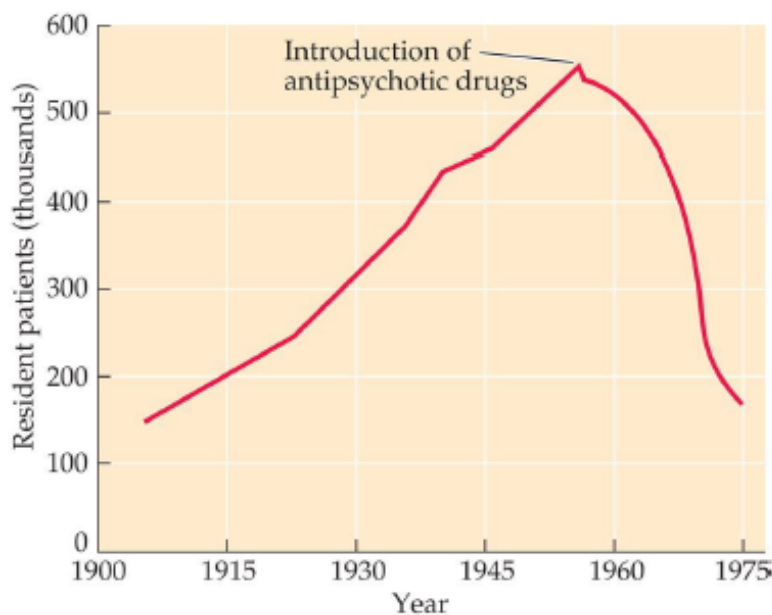
Med psihoterapevtskimi metodami je več uspešnih, uporabljamo pa predvsem oblike vedenjsko-kognitivne terapije, družinsko terapijo in tudi druge izpeljanke skupinskih terapij. Družinska terapija, kombinirana z medikamentoznim zdravljenjem, lahko pomembno zmanjša pogostost poslabšanja bolezni. Lahko izboljša sodelovanje bolnikov v zdravljenju in jih nekako zaščiti pred pretiranimi zahtevami okolice; sama družina postane tolerantnejša, pretirana kritičnost in obsojanje se zmanjšata (Kores Plesničar, 2013). Kognitivna remediacija skuša izboljšati nenormalne miselne procese (npr. blodnje), nenormalne zaznave (npr. halucinacije), pozornost, spomin, vigilonost in konceptualne sposobnosti. Trening socialnih spretnosti pomaga bolnikom razviti ustrežnejše vedenje in socialno komuniciranje (npr. izboljšati očesni stik, komunikacijo) in s tem izboljšati socialno funkcioniranje (Kores Plesničar, 2013).

V zdravljenju shizofrenije imajo pomembno vlogo tudi psihosocialni ukrepi. Podobno kot zdravila mora biti tudi psihosocialno zdravljenje prilagojeno potrebam posameznega bolnika, fazi bolezni in življenjskim pogojem. S skrajšanjem bolnišničnega zdravljenja se zdravljenje

prestavi v izvenbolnišnično oz. ambulantno obravnavo in obravnavo v skupnosti. Sočasno s farmakoterapijo potekajo programi psihosocialne rehabilitacije. Z izrazom psihosocialna rehabilitacija označujemo dejavnosti, ki skušajo izboljšati bolnikovo funkcioniranje v skupnosti. Cilj psihosocialne rehabilitacije je ponovna vključitev bolnika v skupnost. Obsega že opisano medikamentozno in psihosocialno zdravljenje ter spodbujanje socialnih interakcij, samostojno življenje doma ali v stanovanjski skupnosti in sodelovanje bolnika v rehabilitacijskih načrtih, ki so usmerjeni v ohranjanje njegovih zmožnosti in sposobnosti (Kores Plesničar, 2013).

### **3.1 Farmakološko zdravljenje**

Pred začetkom farmakološkega zdravljenja je bila zgodovina zdravljenja shizofrenije klavrna. Duševno bolni so bili zaprti v psihiatrične bolnišnice, kjer je bilo zdravljenje omejeno na izolacijo, terapijo s šoki, ki je vključevala inzulinsko komatozno zdravljenje in elektrokonvulzivno zdravljenje ter operacije, kot je prefrontalna lobotomija (Meyer in Quenzer, 2013). Slika 3.01 kaže stalno naraščanje števila hospitaliziranih psihiatričnih bolnikov v ZDA med leti 1900 in 1956. Večina teh pacientov je bila hospitalizirana trajno. Leta 1956 je število hospitaliziranih pacientov pričelo nenadno upadati, kljub nadaljnjemu povečanju prvotnega sprejema v bolnišnico. Ta upad sovpada s pojavom zdravljenja s prvimi res učinkovitimi farmakološkimi terapevtiki, zlasti z uporabo kloropromazina (Meyer in Quenzer, 2013). Kloropromazin je zdravilna učinkovina, ki spada med fenotiazine in so jo prvotno uporabljali za izboljšanje kirurške anestezije, ker je bolnike pred operacijo pomiril in zmanjšal občutljivost na okoljske dražljaje.

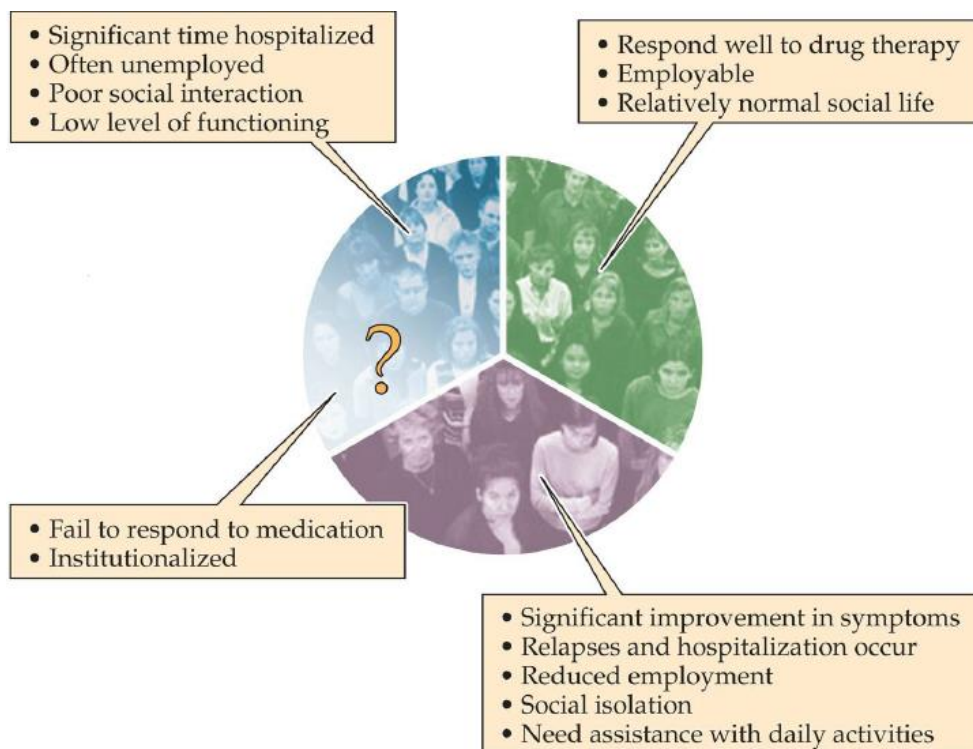


Slika 3.01 Število hospitaliziranih bolnikov med leti 1900 in 1975 v psihiatričnih bolnišnicah v ZDA (povzeto po Bassuk in Gerson, 1987, po Meyer in Quenzer, 2013)

Zdravila, ki jih dandanes uporabljamo za zdravljenje shizofrenije so antipsihotiki ali nevroleptiki. Izraz se navezuje na njihovo sposobnost, da selektivno zmanjšajo emocionalno in psihomotorično aktivnost (Meyer in Quenzer, 2013). Z uporabo kloropromazina kot prvega antipsihotika se je začela modrena doba psihofarmakologije. V naslednjih 15. letih so razvili številne druge antipsihotike, v 90. letih prejšnjega stoletja pa so osrednjo terapevtsko vlogo prevzeli atipični antipsihotiki oz. antipsihotiki druge generacije (Kores Plesničar, 2013).

Čeprav antipsihotiki zmanjšajo simptome shizofrenije, krajša pa je tudi povprečna doba hospitalizacije, pa psihiatri pogosto govorijo o zakonu tretjin, ki je prikazan na sliki 3.02. Ena tretjina bolnikov, zdravljenih z antipsihotiki, kaže zmanjšanje simptomov kot terapevtski učinek zdravila in lahko se zgodi da tudi ko prenehajo z jemanjem zdravila, ne bodo potrebovali ponovne hospitalizacije. Ti posamezniki so običajno zaposleni, lahko poročeni in ohranjajo relativno normalno socialno življenje. Druga tretjina ob zdravljenju in farmakoterapiji kaže pomembno izboljšanje simptomov, vendar lahko doživljajo ponovitve, ki od časa do časa zahtevajo hospitalizacijo. Ti posamezniki so lahko zaposleni, običajno za krajši delovni čas, lahko pa ostanejo socialno izolirani. Nekateri potrebujejo pomoč pri dnevnih opravilih, na primer pri vzdrževanju osebne higiene in pripravi obrokov. Zadnja tretjina pa kaže slabše okrevanje in lahko večino leta preživijo v psihiatričnih bolnišnicah. Ti bolniki potrebujejo veliko pomoči pri soočanju z vsakodnevnimi napori. Ker veliko

vedenjskih nenormalnosti ostane, zato so ti posamezniki pogosto trajno nezaposleni, imajo malo socialnih stikov in živijo na robu družbe. Manjši del zadnje tretjine bolnikov pa se ne odziva na terapijo z nobenim od antipsihotikov in ostanejo trajno v psihiatrični ustanovi (Meyer in Quenzer, 2013).



Slika 3.02 Zakon tretjin (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

Ob zdravljenju z antipsihotiki ena tretjina bolnikov kaže pomembno izboljšanje simptomov kot terapevtski učinek zdravila in ne potrebuje ponovne hospitalizacije. Druga tretjina bolnikov kaže pomembno izboljšanje simptomov, vendar lahko pride do ponovitve, ki zahteva hospitalizacijo. Zadnja tretjina bolnikov pa kaže slabše okrevanje, ki lahko zahteva stalno hospitalizacijo.

### 3.2 Antipsihotiki

Antipsihotiki so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje predvsem tistih duševnih motenj, kjer so prisotni psihotični simptomi kot so halucinacije, blodnje, dezorganiziran govor in vedenje ter spremenjeno doživljanje realnosti. Antipsihotiki predstavljajo temelj zdravljenja shizofrenije.

Podatke o zdravilih in zdravilnih učinkovinah, ki jih uporabljamo pri zdravljenju shizofrenije, najdemo v registru zdravil. Antipsihotike najdemo pod oznako N05A. V spodnji tabeli 3.01 so prikazane vse trenutno registrirane učinkovine antipsihotikov (IVZ, 2010 po Kržič, 2014).

Tabela 3.01

*V Sloveniji registrirane učinkovine antipsihotikov*

<b>Tabela registriranih učinkovin antipsihotikov</b>
<i>Fenotiazini z alifatsko stransko verigo</i>
Levomepromazin
Promazin
<i>Fenotiazini s piperazinovo strukturo</i>
Flufenazin
<i>Derivati butirofenona</i>
Droperidol
Haloperidol
<i>Derivati indola</i>
Ziprazidon
<i>Derivati tioksantena</i>
Flupentiksol
Zuklopentiksol
<i>Diazepini, oksazepini in tiazepini</i>
Klozapin
Kvetiapin
Olanzapin
<i>Benzamidi</i>
Amisulprid
Sulpirid
<i>Litij</i>
Litij
<i>Drugi antipsihotiki</i>

---

Aripiprazol

Paliperidon

Risperidon

---

Ne glede na različne delitve antipsihotikov je osnovna delitev na klasične/tipične ali antipsihotike prve generacije ter na atipične ali antipsihotike druge generacije (Kores Plesničar, 2013). Izraza nevroleptiki praktično ne uporabljamo več.

### 3.2.1 Klasični antipsihotiki

Vsi antipsihotiki prve generacije delujejo preko zaviranja dopaminskih receptorjev  $D_2$  v mezolimbicni poti, s čimer zmanjšajo njeno prekomerno dejavnost in izboljšajo pozitivne simptome shizofrenije (Kores Plesničar, 2013). Glede učinkovitosti se ne razlikujejo pomembno, kar pa ne pomeni, da se posamezni bolnik ne odziva na enega bolje kot na drugega. Klasični antipsihotiki, ki jih uporabljamo v Sloveniji, so promazin (Prazine), haloperidol (Haldol), flufenazin (Moditen), flupentiksol (Fluanxol) in zuklopentiksol (Clopixol). Najpogosteje uporabljamo haloperidol in flufenazin (Koprivšek, 2011).

Antipsihotiki prve generacije ne zavirajo samo dopaminskih receptorjev  $D_2$  v mezolimbicni poti, temveč vse receptorje  $D_2$  v možganih. Pomembna je blokada mezokortikalne dopaminske poti, kjer je že itak prisotno pomankanje dopamina, kar lahko še poslabša negativne in kognitivne simptome ter povzroča neželene učinke (Kores Plesničar, 2013). Ekstrapiramidni stranski učinki denimo nastanejo zaradi zaviranja  $D_2$  receptorjev v nigrostriatni poti, zaviranje  $D_2$  receptorjev v tuberoinfundibularni poti pa povzroča povišane plazemske koncentracije prolaktina. Z blokado muskarinskih holinergičnih receptorjev klasični antipsihotiki povzročajo motnje vida, suha usta in kognitivne nepravilnosti. Zavirajo pa tudi  $\alpha_1$  adrenergične receptorje, kar se kaže v srčno – žilnih neželenih učinkih in  $H_1$  histaminske receptorje, kar povzroča zaspanost in povišanje telesne teže (Kores Plesničar, 2008 po Kržič, 2014).

Antipsihotiki prve generacije zdravijo pozitivne simptome shizofrenije in zmanjšajo možnost ponovitve bolezni, kar je izboljšalo kliničen izid bolezni za mnoge bolnike. Kljub temu pa se približno 30 % bolnikov z akutnim poslabšanjem simptomov ne odzove na zdravljenje s

klasičnimi antipsihotiki, ali pa je njihov odziv majhen, do 50 % bolnikov pa se samo delno odzove na zdravljenje s temi antipsihotiki (Kores Plesničar, 2008 po Kržič, 2014).

### **3.2.2 Atipični antipsihotiki**

Atipični antipsihotiki v primerjavi s klasičnimi povzročajo manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov in so učinkoviti pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije. Zanje uporabljamo tudi izraz antipsihotiki druge generacije.

Atipični antipsihotiki, ki jih uporabljamo v Sloveniji, so amisulprid (Solian), sulpirid (Eglonyl), klozapin (Leponex), kvetiapin (Seroquel), olanzapin (Zyprexa), risperidon (Risperdal), paliperidon (Invega), ziprazidon (Zeldox) in aripiprazol (Abilify).

Antipsihotiki prve generacije so antagonisti dopaminskih receptorjev  $D_2$ , ne pa tudi serotoninskih receptorjev, antipsihotiki druge generacije pa imajo tako dopaminske  $D_2$  kot serotoninske  $5-HT_{2A}$  antagonistične receptorske lastnosti (Kores Plesničar, 2013).

Antipsihotiki druge generacije povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov kot antipsihotiki prve generacije. Serotonin v nigrostriatni poti uravnava sproščanje dopamina preko receptorjev  $5-HT_{2A}$ , ki so na dopaminskih nevronih. Njihovo vzdraženje zavre sproščanje dopamina v nigrostriatni poti, blokada pa spodbudi sproščanje dopamina. Tako antagonizem receptorjev  $5-HT_{2A}$  prevlada nad antagonizmom dopaminskih receptorjev  $D_2$  v nigrostriatni poti in ekstrapiramidnih stranskih učinkov je manj (Kores Plesničar, 2013).

Antipsihotiki druge generacije vplivajo na negativne simptome shizofrenije in verjetno tudi na nekater kognitivne disfunkcije, pozitivne psihotične simptome pa izboljšajo primerljivo z antipsihotiki prve generacije.

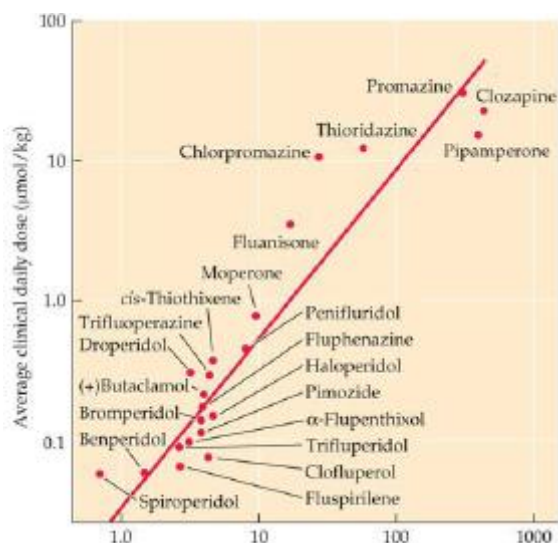
Vendar pa je pri uporabi antipsihotikov druge generacije večja možnost za pridobivanje telesne teže, hiperglikemijo in dislipidemijo.

### **3.2.3 Mehanizmi delovanja antipsihotikov**



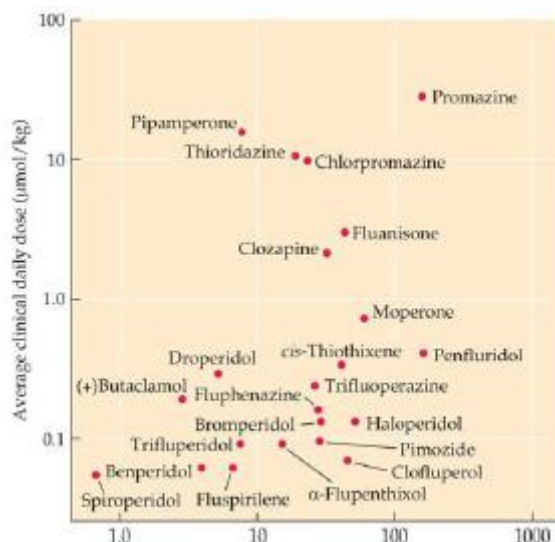
Antipsihotiki učinkujejo na številne neurotransmitorske sisteme, kljub temu pa je njihova učinkovitost najbolj povezana s sposobnostjo antagonizma dopaminskega prenosa, kar dosežejo z blokiranjem dopaminskih receptorjev ali s povečanim dopaminskim sproščanjem.

Obstaja močna pozitivna korelacija med sposobnostjo antipsihotika, da izpodrine označen ligand na dopaminskem receptorju in povprečno klinično dnevno dozo, kar je prikazano na sliki 3.03. Radioaktivni ligandi (x-os) se vežejo na receptorje in spodrinejo živčne prenašalce.



*Slika 3.03* Povezava med vezavo antipsihotikov na dopaminske receptorje in njihovo klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013)

Zdravila, ki se rada vežejo na dopaminske receptorje pri nizkih koncentracijah zaradi njihove visoke afinitete, zmanjšajo simptome pri nizkih dozah. Podobno tudi antipsihotiki, ki potrebujejo višje koncentracije za vezavo na dopaminske receptorje, potrebujejo večjo dozo za klinično učinkovitost. Čeprav se antipsihotiki vežejo tudi na druge neurotransmiterske sisteme poleg dopaminskih receptorjev, pa slika 3.04 kaže, da ni jasne povezave med klinično učinkovitostjo in vezavo na serotoninske receptorje. Tudi pri  $\alpha$  – adrenergičnih in histaminskih receptorjih te povezave ni. Zato vezava na dopaminske receptorje kaže jasn mehanizem delovanja antipsihotikov (Meyer in Quenzer, 2013).



Slika 3.04 Korelacija med vezavo antipsihotikov na serotoninske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013)

### 3.2.4 Učinki antipsihotikov na specifična območja v možganih

Antipsihotiki učinkujejo na vse ravni centralnega živčnega sistema. Čeprav je znanje o mehanizmih antipsihotikov in njihovih učinkih omejeno, pa so spodbudne teorije o njihovih sposobnostih dopaminskega antagonizma v bazalnih ganglijah in limbičnih strukturah sprednjih možganov (Baldessarini, 2000 po Kržič, 2014). Pomembnost delovanja antipsihotikov na bazalne ganglije kažejo ekstrapiramidni stranski učinki, saj bazalni gangliji igrajo ključno vlogo pri kontroli drže ter gibanju. Na dopaminsko funkcijo v limbičnem sistemu pa je že dolgo osredotočena patofiziologija shizofrenije, saj se že dopaminska hipoteza osredotoča na mezolimbično in mezokortikalno pot kot možni poti, kjer so uravnavani učinki antipsihotikov.

### 3.2.5 Absorpcija, distribucija, metabolizem in izločanje antipsihotikov

Antipsihotiki se počasi in nepopolno absorbirajo iz prebavnega trakta. Kljub temu so najbolj pogosto vneseni oralno, ker se uporabljajo daljše časovno obdobje (Meyer in Quenzer, 2013). Večina antipsihotikov se lahko veže na lipide, membrane ali proteine in se kopičijo v možganih, pljučih in drugih dobro prekrvavljenih organih. Vstopijo tudi v obtok ploda in

materinega mleka. Pomembna je vezava na neaktivna mesta, kot so krvni proteini in maščobe, saj se od tam postopoma in počasi sproščajo. Metabolizem antipsihotikov je počasen, zato lahko najdemo metabolite v urinu še nekaj mesecev po končanem zdravljenju. Antipsihotiki se presnavljajo v oksidativnem procesu, ki ga uravnavajo jetrni izoenzimi citokroma P450 ter glukuronidacijski procesi, sulfatacija in drugi konjugacijski procesi. Hidrofilni metaboliti antipsihotikov se izločajo skozi urin in deloma skozi žolč (Baldessarini in Tarazi, 2005 po Kržič, 2014).

### **3.3 Faze farmakološkega zdravljenja**

Pri shizofreniji je pomembno čimprejšnje prepoznavanje bolezni ter takojšnje zdravljenje, ki pomembno vpliva na nadaljni potek bolezni. Potrebna je čimprejšnja natančna diagnoza, ki je bolj proces kot enkratni dogodek. Diagnoza omogoči, da postavimo cilje zdravljenja in realna pričakovanja o stopnji izboljšanja. Dolgo trajajoči klinično izraženi nezdravljeni simptomi so pogosto povezani s slabšim odzivom na zdravljenje.

Zdravljenje shizofrenije razdelimo v tri faze:

- akutno zdravljenje,
- stabilizacijska faza in
- dolgotrajno/vzdrževalno zdravljenje.

#### **3.3.1 Akutna faza zdravljenja**

Cilji akutnega zdravljenja so izboljšanje motenega vedenja, zmanjševanje in odpravljanje simptomov shizofrenije ter drugih pridruženih simptomov (npr. agitacije, agresivnosti) in hitra vrnitev na najboljšo raven delovanja posameznika (Kores Plesničar, 2011). Poteka večinoma v bolnišnici ob uporabi antipsihotikov, tako pri bolnikih s prvo epizodo zdravljenja kot pri bolnikih, ki doživijo relaps med že zdravljeno psihotično motnjo. Pristop k pacientu je v začetku zdravljenja odvisen od njegovega duševnega stanja. Vedno se mu skušamo približati z empatijo, kadar pa je bolnik močno vznemirjen, napet, agresiven in je temeljita ocena stanja nemogoča, uporabimo posebne postopke za umiritev oz. načela zdravljenja akutno agitiranega psihotičnega bolnika (Kores Plesničar, 2011). Nekateri bolniki odklanjajo

hospitalizacijo in zdravljenje, v teh primerih upoštevamo določila Zakona o duševnem zdravju in Zakona o zdravniški službi (Kores Plesničar, 2013). Pomembno je redno ocenjevanje samomorilnega tveganja, saj ne smemo pozabiti, da naredi samomor 10% bolnikov s shizofrenijo.

Zdravljenje akutne faze shizofrenije vedno poteka z antipsihotiki, kot zdravila prve izbire v prvi epizodi shizofrenije uporabljamo antipsihotike druge generacije, saj so bolniki s prvo epizodo shizofrenije namreč najbolj občutljivi za ekstrapiramidne učinke antipsihotikov (Kores Plesničar, 2013).

V zdravljenju prve epizode shizofrenije uporabljamo najnižje učinkovite odmerke antipsihotikov, saj se nanje bolniki s prvo epizodo pogosto ugodno odzivajo. Odmerke višamo le, če se bolnik nanje slabo odziva ali pa se sploh ne. Če višanje odmerkov ne prinese želenega izida, zamenjamo antipsihotik in nadaljujemo z njegovo uporabo, če se izkaže za učinkovitega (Kores Plesničar, 2013).

Pri bolniku z relapsom že zdravljen shizofrenije uporabimo antipsihotik, na katerega se je predhodno dobro odzival, pri katerem ni imel hudih neželenih učinkov ali tistega, ki si ga želi, ob čemer upoštevamo tudi njegovo telesno stanje (Kores Plesničar, 2013).

V akutni fazi zdravljenja bolniki pogosto potrebujejo še pomirjevala ali anksiolitike (benzodiazepine), včasih pa tudi stabilizatorje razpoloženja ali antidepresive.

Večina bolnikov s prvo epizodo shizofrenije bo imela tudi naslednje epizode. Z vsako naslednjo epizodo se funkcioniranje poslabša, kar velja predvsem v prvih desetih letih zdravljenja. Bolniki s shizofrenijo imajo večjo obolevnost in umrljivost kot zdrava populacija, umrejo od 10 do 15 let prej kot zdravi, 10% jih potrebuje stalno pomoč, kar tretjina pa jih poskuša storiti samomor (Kores Plesničar, 2013).

### **3.3.2 Stabilizacijska (nadaljevalna) faza zdravljenja**

Stabilizacijska faza sledi akutnemu zdravljenju in je namenjena zadržanju remisije simptomov, minimaliziranju stresa, zagotavljanju podpore za preprečevanje relapsa, vzdrževanju bolnikove ravni funkcioniranja ter spremljanju neželenih učinkov zdravil.

V stabilizacijskem in vzdrževalnem zdravljenju so koristni antipsihotiki, ki so bili učinkoviti v akutni fazi zdravljenja in jih je bolnik dobro prenašal. Antipsihotiki zmanjšajo verjetnost

relapsa v stabilni fazi bolezni za okoli 30% letno, mnogi bolniki pa doživijo relaps kljub dobri odzivnosti v zdravljenju (Kores Plesničar, 2013).

Običajno poteka zdravljenje po prvi epizodi 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 (Kores Plesničar, 2011).

Bolniki morajo sodelovati pri postavljanju ciljev in načrtovanju zdravljenja, saj so v središču celotnega terapevtskega dogajanja. Bolnikov, ki kmalu po prihodu iz bolnišnice zdravila opustijo, ali pa jih jemljejo po lastni presoji, je od 50 do 75 % (Kores Plesničar, 2011).

Razlogov za opustitev zdravljenja je veliko, najpogostejši so stigma, neučinkovitost, neželeni učinki, pozabljivost in pomanjkanje socialne podpore. Bolnik morda zanika svojo bolezen ali si jo želi zanihati in tako preneha z jemanjem zdravil, zato je še toliko pomembneje, da pri svojem zdravljenju dejavno sodeluje in soodloča.

### **3.3.3 Faza vzdrževalnega (dolgotrajnega) zdravljenja**

Cilji vzdrževalnega zdravljenja so kontrola nad boleznijo in simptomi, prilagoditev bolnika na življenjske razmere, izboljšati kvaliteto življenja ter spodbujanje nadaljnjega izboljšanja funkcioniranja ob aktivnem sodelovanju bolnika. Za uspešno obvladovanje bolezni je potrebno sodelovanje bolnika in njegovih svojcev ter širšega kadra strokovnih delavcev, vse od psihiatra, psihologa, zdravstvenih in socialnih delavcev.

Ponovni nastop bolezni preprečujejo antipsihotiki, zato so potrebni tudi v tej fazi zdravljenja. Brez rednega vzdrževalnega zdravljenja bi v enem letu doživelo ponovitev od 60 do 70 % bolnikov (Kores Plesničar, 2013).

Nekatere bolnike zdravimo s parenteralnimi injekcijami antipsihotika v obliki s podaljšanim sproščanjem (t.i. depo injekcije), ki ga dajemo globoko intramuskularno v glutealni predel na dva do štiri tedne. Ta farmacevtska oblika je primerna predvsem pri nesodelujočih ali slabo sodelujočih bolnikih, ki prenehajo jemati zdravila kljub vsem podpornim ukrepom, zdravljenje pa nujno potrebujejo (Kores Plesničar, 2013).

V vzdrževalnem obdobju pogosto kombiniramo zdravila s psihosocialnimi postopki, ki še dodatno izboljšajo izid zdravljenja. Izbor psihosocialnih ukrepov je odvisen od bolnika, družine, okolja in metod, ki so na voljo. Najpogostejše so družinska terapija, rehabilitacijski

programi v skupnosti, trening socialnih veščin in kognitivna terapija. Pravilno zastavljena terapija poskuša zreducirati pojavljanje psihotičnih manifestacij in bolniku omogočiti bivanje v njegovem naravnem okolju, kjer ga bodo z razumevanjem sprejeli tudi drugi ljudje (Žvan, 1999 po Kržič, 2014).

Za načrtovano prekinitvev zdravljenja z antipsihotiki se je pogosto težko odločiti. Podatki kažejo, da so v prvih treh mesecih po nenadni prekinitvi antipsihotične terapije relapsi najpogostejši, medtem ko pride pri postopni prekinitvi zdravljenja do relapsa kasneje (Kores Plesničar, 2013).

Pomembno pa je redno spremljanje stranskih učinkov antipsihotikov, zaradi katerih lahko bolnik preneha z zdravljenjem ter izobraževanje bolnika in njegove družine o znakih relapsa in kaj narediti, če se ti znaki pojavijo (APA, 2010 po Kržič, 2014).

### **3.4 Terapevtsko rezistentna shizofrenija (na zdravljenje neodzivna)**

Približno od 10 do 30 % bolnikov se le minimalno odziva na antipsihotično zdravljenje ali pa se sploh ne, 30% bolnikov pa se odziva le delno, kar pomeni, da sicer dosežejo izboljšanje psihopatoloških simptomov, še vedno pa imajo blage do zmerne pozitivne, negativne in kognitivne simptome (Kores Plesničar, 2013). Neuspešno zdravljenje z dvema različnima antipsihotikoma v optimalnih terapevtskih odmerkih po najmanj šestih tednih zdravljenja že vodi v načrt zdravljenja rezistentne shizofrenije (Kores Plesničar, 2013). Zdravljenje rezistentne shizofrenije poteka stopenjsko. Običajno ga pričnemo s klopazinom, če pri bolniku za njegovo uvedbo ni kontraindikacij. Spremljati moramo belo krvno sliko, saj lahko klopazin povzroči znižanje števila belih krvničk (levkocitov) v krvi, kar imenujemo levkopenija. Slediti pa moramo tudi priporočilom za obravnavo presnovnega oz. metabolnega sindroma, ki zajema sladkorno bolezen, moteno toleranco za glukozo, hiperlipidemijo in povečanje telesne teže.

### **3.5 Nefarmakološko zdravljenje**

Kot že omenjeno je zdravljenje shizofrenije večplastno. Osnovno zdravljenje poteka z zdravili, pridružujejo pa se mu različne psihoterapevtske metode.

### 3.5.1 Družinska terapija

Družinska terapija je dokazano uspešna pri terapiji shizofrenije in je v kombinaciji z medikamentoznim zdravljenjem ena izmed najbolj uporabljenih nefarmakoloških metod zdravljenja shizofrenije. Družinska terapija lahko pomembno zmanjša pogostost poslabšanja bolezni (Kores Plesničar, 2013). Poleg tega izboljša sodelovanje bolnikov v zdravljenju ter jih nekako zaščiti pred pretiranimi zahtevami okolice. Služi tudi kot izobraževanje bolnika in njegovih svojcev o bolezni ter pravilnem ravnanju ob morebitnem pojavu znakov relapsa. Pripomore tudi h izboljšanju komunikacije v družini, sama družina tako postane tolerantnejša, pretirana kritičnost in obsojanje pa se zmanjšata. Družinsko terapijo izvajajo svetovalci z izobrazbo družinskega terapevta, specializirani psihologi ter psihoterapevti.

### 3.5.2 Kognitivno vedenjska terapija

Kognitivno vedenjska terapija je skupno ime za vrsto pristopov, ki poskušajo zdravljenje duševnih simptomov doseči preko spremembe vedenja in/ali kognitivnih procesov (Kores Plesničar, 2013). Izhaja iz vedenjske psihoterapije, ki je temeljila na teorijah učenja. Kognitivno vedenjsko terapijo je razvil Aaron Beck v sredini 60. let 20. stoletja. Osrednji del teorije vedenjsko-kognitivne terapije je teza, da lahko z vplivanjem in spreminjanjem kognitivnih procesov, kot so prepričanja, stališča, sklepanje, pričakovanje ipd., vplivamo na simptome in bolnikovo funkcioniranje. Izhaja iz predpostavke, da je v določeni življenjski situaciji ključno, kako jo bolnik kognitivno oceni, saj glede na to oceno doživlja, čustvuje in se vede (Kores Plesničar, 2013).

Kognitivno vedenjska terapija se uporablja pri zdravljenju mnogih duševni motenj, tudi shizofrenije. Pri shizofrenih bolnikih skuša izboljšati nenormalne miselne procese (npr. blodnje), odgovor nanje ali nenormalne zaznave (npr. halucinacije), pozornost, spomin, vigilstnost in konceptualne sposobnosti (Kores Plesničar, 2013). Blodnje in halucinacije lahko zdravimo, če jih obravnavamo kot vsiljive misli, podobne tistim pri obsesivno-kompulzivni motnji ali kot napačno razlaganje navadnih izkušenj (Brus idr., 2012 po Kržič, 2014). Kognitivna terapija omogoča bolniku boljše obvladovanje in se uporablja tudi v primerih, ko

zdravljenje z zdravili ni uspešno. Bolnik s pomočjo terapevta vpliva na svoja zmotna prepričanja in se uči opaziti in nagradjevati se za korake, ki vodijo v boljše zdravje in boljšo kakovost življenja (Švab, 2001 po Kržič, 2014). Kognitivno vedenjsko terapijo izvaja terapevt, ki je za to pridobil licenco.

Najnovejši prispevek k psihoterapiji shizofrenije je **terapija kognitivnega izboljšanja**, ki sta jo razvila Hogarty in Flesher. Terapija kognitivnega izboljšanja se osredotoča na krepitev kognitivnih sposobnosti, ki so potrebne za socializacijo. Prizadeva si za spodbujanja socialno adaptivnih kognitivnih lastnosti, kot so iniciativa, spontanost, fleksibilnost in ocenjevanje konteksta v strukturiranih, vendar ne naučenih dejavnostih (Brus idr., 2012 po Kržič, 2014).

### **3.5.3 Osebnostna terapija**

Osebnostna terapija (personal therapy) je zasnovana kot večletno zdravljenje s poudarkom na psiho-edukaciji in vedenjski terapiji. Od tradicionalne analitične terapije, ki se osredotoča na zgodovinsko preiskavo bolnikovega razvoja, se osebnostna razlikuje po tem, da se osredotoča na prepoznavanje trenutnih afektivnih stanj (Kržič, 2014). Bolnik v osebnostni terapiji napreduje skozi tri faze. Prva faza se osredotoča na zdravila, stanovanjsko stabilnost, zmanjšanje halucinacij in blodenj ter na stalno prisotnost bolnika na terapiji. Druga faza poudarja prepoznavanje afektivnih znakov dekompenzacije, izvajanje tehnik dihanja za obvladovanje stresa in igro vlog, pri kateri se učijo reševanja sporov. Tretja faza se osredotoča na kognitivne tehnike za soočanje s kritiko, vaje za celotno sproščanje telesa, izobraževanje o potrebi dolgoročnega jemanja zdravil ter socialno in poklicno izpostavljenost. Za izvedbo osebnostne terapije je potrebno sodelovanje številnih kadrov, vse od psihiatrov, psihologov, psihoterapevtov, socialnih delavcev ter raznih trenerjev.

### **3.5.4 Trening socialnih spretnosti**

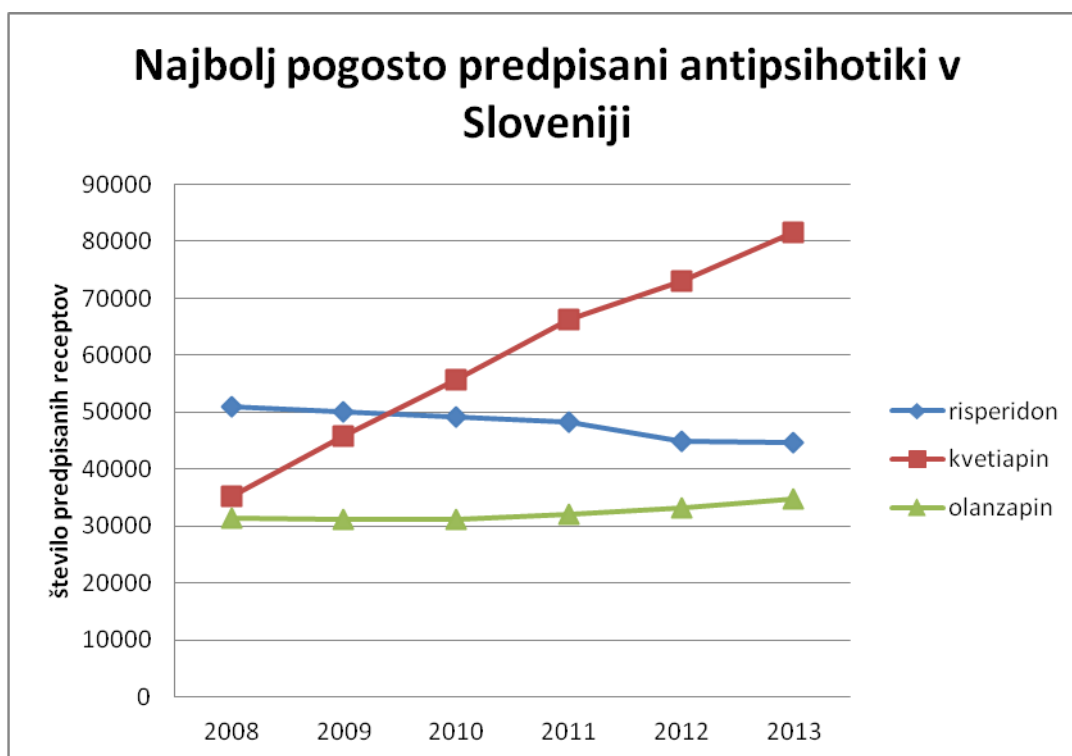
Pomaga shizofrenim bolnikom razviti ustrežnejše vedenje in socialno komuniciranje (npr. izboljšati očesni stik, izboljšati komunikacijo) in s tem izboljšati socialno funkcioniranje



(Kores Plesničar, 2013). Te treninge lahko opravljajo specializirani učitelji, terapevti, trenerji,...

### 3.6 Uporaba antipsihotikov v Sloveniji

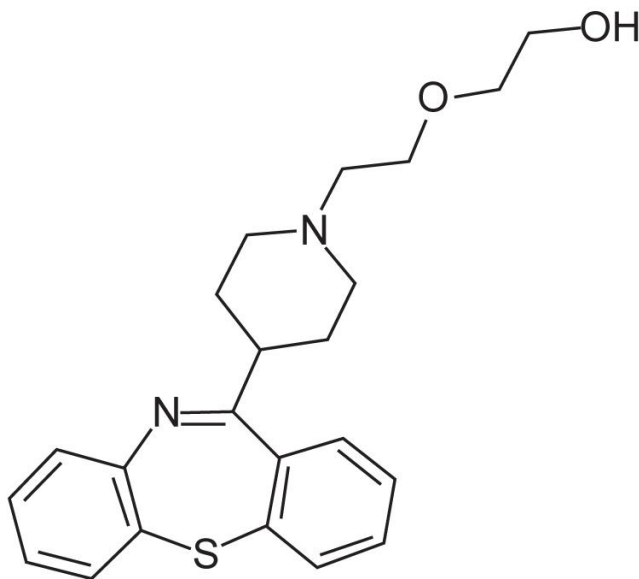
Slika 3.05 prikazuje porabo antipsihotikov v Sloveniji po letu 2008. Razvidno je, da je kvetiapin najbolj predpisan antipsihotik v Sloveniji, njegova uporaba pa strmo narašča. V letu 2013 je bilo izdanih 81600 receptov za kvetiapin (IVZ, 2014). Sledita mu risperidon in olanzapin.



Slika 3.05 Najbolj pogosto predpisani antipsihotiki v Sloveniji (povzeto po IVZ, 2009; IVZ, 2010b; IVZ, 2011; IVZ, 2012; IVZ, 2014).

## 4 KVETIAPIN

Kvetiapin je atipični antipsihotik, ki spada v razred dibenzodiazepinov. Kemična struktura kvetiapina je prikazana na sliki 4.01.



*Slika 4.01* Kemična struktura kvetiapina (povzeto po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007)

Kvetiapin je atipični antipsihotik, ki pri nekaterih vrstah duševnih bolezni izboljša simptome, kot so halucinacije, nenavadne in zastrašujoče misli, spremembe v vedenju, občutek osamljenosti in zmedenosti.

Uporabljam ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje ter tudi depresije. Včasih se kot dodatek uporablja tudi pri zdravljenju obsesivno-kompulzivne motnje, postravmatičnega stresa, Wittmaack-Ekbomovega sindroma, avtizma, alkoholizma in Tourettovega sindroma. Poleg omenjenega ga zdravniki uporabljajo kot pomirjevalo za bolnike z motnjami spanca ali z anksioznimi motnjami.

Kvetiapin je razvila farmacevtska družba AstraZeneca leta 1985, leta 1997 ga je FDA odobrila za zdravljenje shizofrenije, leta 2004 pa je naknadno dovolila njegovo uporabo za zdravljenje bipolarni motnje. Od takrat je uporabljen za zdravljenje različnih hudih duševnih

bolezni v več kot 70 državah po celem svetu. AstraZeneca ga trži pod imenom Seroquel, v Sloveniji pa ga prodajata Krka pod imenom Kventiax in Lek pod imenom Kvelux.

## 4.1 Farmakološke lastnosti

Priporočen dnevni odmerek kvetiapina naj bi znašal 300mg-500mg, največji dnevni odmerek pa 750 mg (Baldessarini in Tarazi, 2005). Pri novodobnih tabletah z upočasnjem sproščanjem zadostuje en dnevni odmerek, drugače se je kvetiapin zaradi kratke razpolovne dobe jemalo v dveh dnevni odmerkih (Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007; Pan, Lee in Yeh, 2015).

### 4.1.1 Farmakodinamika

Receptorji so najpogostejše tarče večine zdravil. Pri zdravilih, ki delujejo neposredno na receptorje, sta pomembni dve lastnosti: *afiniteta* zdravila za vezavo na receptor, ki označuje sposobnost vezave zdravila na vezavno mesto na receptorju in *intrizična aktivnost* zdravila, ki nam pove, kakšna je sposobnost zdravila, da izzove učinek (Drevenšek, 2013 po Kržič, 2014).

Kvetiapin je atipični antipsihotik, ki deluje na veliko število neurotransmiterskih receptorjev. Kvetiapin ima afiniteto za serotoninske (5-HT<sub>2</sub>) in dopaminske (D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>) receptorje v možganih. Ker ima večjo afiniteto za serotoninske (5-HT<sub>2</sub>) receptorje kot za dopaminske receptorje D<sub>2</sub>, to domnevno prispeva k antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in njegovemu majhnemu potencialu za povzročanje ekstrapiramidnih neželenih učinkov (EPS). Kvetiapin ima visoko afiniteto tudi za histaminske in adrenergične receptorje  $\alpha_1$ , manjšo afiniteto za adrenergične receptorje  $\alpha_2$  ter manj pomembno afiniteto za holinergične, muskarinske ali benzodiazepinske receptorje.

### 4.1.2 Farmakokinetika

Po peroralni uporabi se kvetiapin dobro absorbira in se obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano ne vpliva bistveno na biološko uporabnost kvetiapina. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 1-2 uri. Razpolovna doba izločanja kvetiapina znaša približno 7 ur,

stopnja vezave kvetiapina na plazemske beljakovine pa je približno 83 %. Farmakokinetika kvetiapina je linearna in se ne razlikuje med moškimi in ženskami. Srednji očistek kvetiapina pri starostnikih je približno 30 do 50 % manjši kot pri odraslih, starih od 18 do 65 let.

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Ob uporabi radioaktivno označenega kvetiapina ga manj kot 5 % nespremenjenega najdemo v seču ali blatu. Približno tri četrtine radioaktivno označenega se ga izloči s sečem in ena četrtnina z blatom. Srednja vrednost plazemskega očistka kvetiapina je približno 25 % manjša pri osebah z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza). Ker se kvetiapin obsežno presnovi v jetrih, lahko pri skupini bolnikov z jetrno okvaro pričakujemo zvišane plazemske koncentracije, zato je pri njih lahko potrebna prilagoditev odmerka (Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

In vitro raziskave so pokazale, da je CYP3A4 poglavitni encim, ki je odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Ugotovili so, da so kvetiapin in več njegovih presnovkov šibki zaviralci aktivnosti človeškega citokroma P450, to je izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4, vendar le pri koncentracijah, ki so bile najmanj 10 do 50-krat večje od koncentracij, izmerjenih po jemanju odmerkov iz običajnega razpona učinkovitih odmerkov za človeka, to je od 300 do 450 mg/dan. Na podlagi teh izsledkov in vitro je malo verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili povzročila klinično pomembno zavoro presnove enega zdravila s citokromom P450 zaradi drugega zdravila. Sodeč po študijah pri živalih je videti, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450, vendar v neki študiji specifičnih interakcij pri bolnikih s psihozo niso ugotovili nikakršnega povečanja aktivnosti citokroma P450 po dajanju kvetiapina (Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

## **4.2 Terapevtska uporaba**

Kot smo že omenili, so terapevtski cilji pri zdravljenju shizofrenije zmanjšanje ali odstranitev simptomov, povečanje kvalitete življenja in prilagoditev funkcioniranja ter vzdrževanje izboljšanja do največje možne mere. Terapevtska učinkovitost kvetiapina je bila preverjena v številnih študijah.

### **4.2.1 Lestvice ocenjevanja psihopatologije**

Najbolj uporabljene standardizirane ocenjevalne lestvice za ocenjevanje učinkovitosti antipsihotikov pri izboljšanju celotne psihopatologije so Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) in Clinical Global Impressions – Severity of Illness (CGI) (Bhana idr., 2001 po Kržič, 2014).

BPRS lestvico sta pred več kot 40 leti oblikovala Overall in Gorham. Gre za 18 točkovno lestvico, ki zajema psihotične in afektivne simptome. Kasneje so jo razširili na 24 delov, da pokrije tudi področja bizarnega vedenja, samomorilnosti, zanemarjenja in motorne hiperaktivnosti. Gre za eno najbolj uporabljenih lestvic, ki je občutljiva na spremembe in izredno zanesljiva. Pomanjkljivost lestvice je pomanjkljivo odkrivanje negativnih simptomov shizofrenije (Mortimer, 2007).

CGI lestvica meri resnost simptomov duševnih motenj. Lestvica za shizofrenijo (CGI-SCH) zanesljivo in veljavno meri pozitivne, negativne, depresivne in kognitivne simptome in je primerna za raziskovalno in klinično uporabo (Mortimer, 2007).

PANSS lestvica je bila razvita zaradi različnih simptomov shizofrenije. Vsebuje 30 delov, ki so razdeljeni v 3 glavne kategorije, med pozitivne (7 simptomov), negativne (7 simptomov) in splošne psihopatološke (16 simptomov), vsi pa so ocenjeni s stopnjo resnosti simptomov. Podlestvice kažejo normalno distribucijo in so medsebojno neodvisne. Prednosti PANSS lestvice so konstantni rezultati pri pacientih skozi čas (Mortimer, 2007).

SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) in SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) sta lestvici, ki merita spremembe pri negativnih in pozitivnih simptomih shizofrenije. SANS lestvica ima 25 točk, razdeljenih v 5 podlestvic. SAPS lestvica vsebuje 34 točk, razdeljenih v 4 podlestvice. Vsaka podlestvica tvori oceno, ki je tesno povezana, z vsako posamezno točko podlestvice (Dollfus in Petit, 1995 po Kržič, 2014).

Vse te lestvice so osnovno orodje pri študijah, ki preučujejo učinkovitost kvetiapina na zdravljenje shizofrenije.

## **4.2.2 Učinki na splošno psihopatologijo**

### **4.2.2.1 Primerjava s klasičnimi antipsihotiki**

Suttajit, Srisurapanont, Xia, Maneeton in Maneeton (2013) so v svoji raziskavi primerjali učinkovitost kvetiapina v primerjavi z klasičnimi antipsihotiki pri zdravljenju shizofrenije. Študija je zajemala 7217 udeležencev razdeljenih v dve skupini, ena skupina je prejela kvetiapin, druga pa klasičen antipsihotik. Za kontrolo psihopatologije so uporabili PANSS lestvico. V študiji ni bila opažena nobena pomembna razlika glede pozitivnih simptomov. Je pa bil kvetiapin statistično dosti bolj učinkovit pri odpravi negativnih simptomih. V primerjavi s tipičnimi antipsihotiki kvetiapin povzroča manj škodljivih učinkov, manj nenormalnosti pri EKG-ju, manj splošnih ekstrapiramidnih učinkov ter manj posebnih ekstrapiramidnih učinkov vključno z akatizijo, parkinsonizmom, distonijo in tremorjem. Vendar pa ni bilo bistvene razlike med obema skupinama pri poskusu samomora, samomoru, nizkem krvnem pritisku, sedaciji, menstrualnih nepravilnostih in številu belih krvnih celic.

Peuskens in Link (1997) sta v raziskavi primerjala učinkovitost kvetiapina s klorpromazinom pri zdravljenju shizofrenije. Obe metodi zdravljenja sta bili uspešni pri odpravljanju pozitivnih in negativnih simptomov, s trendom večje učinkovitosti za kvetiapin. Skupina zdravljena s kvetiapinom je imela manjšo incidenco neželenih dogodkov kot skupina zdravljena s klorpromazinom in nižjo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov zaradi zdravljenja. Prav tako v raziskavi kvetiapin ni bil povezan s trajnim povečanjem serumskega prolaktina.

Melnik, Garcia Soares, dos Santos Puga in Atallah (2010) so primerjali kvetiapin, risperidon, aripiprazol in paliperidon z antipsihotiki prve generacije. Njihova glavna prednost, ki velja za vse atipične antipsihotike pred klasičnimi je ta, da imajo ugoden varnostni profil pri ekstrapiramidnih neželenih stranskih učinkih. Neželeni učinki kot so akatizija, parkinsonizem ter tardivna diskinezija pogosto omejujejo dolgotrajno uporabo tipičnih antipsihotikov, kar vodi v opuščanje zdravljenja in visoko stopnjo relapsov. Po drugi strani pa je treba tudi poudariti, da jasnih prednosti atipičnih antipsihotikov pred klasičnimi ta raziskava ni dokazala.

#### 4.2.2.2 Primerjava z atipičnimi antipsihotiki

Raziskave, ki so jih opravili Komossa idr. (2010) ter Asmal, Flegar, Wang, Rummel-Kluge, Komossa in Leucht (2013) so pokazale, da pri uporabi kvetiapina v primerjavi z drugimi atipičnimi antipsihotiki ni bistvene razlike na vpliv duševnega stanja bolezni, so se pa razlike pojavile v nekaterih stranskih učinkih.

Ugotovljeno je bilo, da v primerjavi z olanzapinom, kvetiapin povzroča nekoliko manj motenj gibanja ter manj vpliva na porast telesne mase in glukoze v krvi. Vpliva pa bolj na delovanje srca.

V primerjavi z risperidonom, kvetiapin povzroča nekoliko manj motenj gibanja, manj vpliva na porast prolaktina in z njim povezanih neželenih učinkov. Vpliva pa kvetiapin bolj na povečanje holesterola kot risperidon. Na povečanje telesne mase vplivata enako.

Na podlagi omejenih podatkov, so ugotovili, da v primerjavi z paliperidonom, kvetiapin povzroča manj parkinsonskih stranskih učinkov ter manj povečanega prolaktina in telesne mase.

V primerjavi z ziprazidonom, kvetiapin povzroča manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov in manj povečanega prolaktina. Po drugi strani pa je kvetiapin bolj sedativen in je v primerjavi z ziprazidonom vodil v večje povečanje telesne mase in holesterola.

Potkin idr. (2006 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) so v svoji študiji poročali o boljši učinkovitosti risperidona napram kvetiapinu in placebo, na vseh ocenjevanih področjih v prvih dveh tednih zdravljenja. V kasnejši fazi zdravljenja pomembnih razlik v učinkovitosti med dvema atipičnima antipsihotikoma ni bilo.

#### **4.2.3 Učinki na pozitivne in negativne simptome**

Small, Hirsch, Arvanitis, Miller in Link (1997) so v svoji raziskavi primerjali razlike med bolniki, ki so prejeli majhen odmerek kvetiapina, bolniki, ki so prejeli velik odmerek kvetiapina ter bolniki, ki so prejeli placebo. Pri pozitivnih simptomih so ugotovili pomembne razlike pri bolnikih, ki so prejeli velik odmerek kvetiapina in tistimi, ki so prejeli placebo. Končna razlika na BPRS lestvici pozitivnih simptomov je pokazala na doslednost kvetiapina pri zmanjševanju pozitivnih simptomov. Zmanjšanje negativnih simptomov je bilo manj dosledno, skupina, ki je prejela večji odmerek se je boljše izkazala na SANS lestvici, a ne na negativnem delu PANSS lestvice.

Tandor (2004) je v svoji raziskavi s SANS lestvico ocenjeval razliko med bolniki, ki so prejeli kvetiapin in bolniki, ki so prejeli placebo. Prišel je do zaključka, da kvetiapin občutno pripomore pri zmanjševanju negativnih simptomov v primerjavi s placebo.

Buckley idr. (2004 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) so objavili kratko meta analizo treh študij, v kateri so poročali o enaki učinkovitosti kvetiapina v

primerjavi s haloperidolom, klorpromazinom in risperidonom pri zdravljenju pozitivnih in negativnih simptomov, razpoloženskih simptomov, agresije, vznemirjenosti ter razdražljivosti pri bolnikih s shizofrenijo. Kvetiapin naj bi pri višjih odmerkih kazal boljšo učinkovitost pri zdravljenju pozitivnih simptomov, kot pri nizkih.

Fahri, Camellia in Loebis (2014) so izvedli raziskavo na ženskah obolelih za shizofrenijo v kateri so primerjali haloperidol in kvetiapin v učinkovitosti na pozitivne simptome shizofrenije. V raziskavi je bila uporabljena PANSS lestvica. Raziskava je pokazala, da kvetiapin boljše vpliva na pozitivne simptome kot haloperidol.

#### **4.2.4 Učinki na kognitivne funkcije**

Good idr. (2002) so v svoji študiji preučevali izboljšave na področju kognitivnih funkcij pri bolnikih s prvo epizodo shizofrenije, ko so pričeli zdravljenje s kvetiapinom. Kognitivno testiranje je bilo opravljeno pred začetkom zdravljenja in nato 3., 6. in 12. mesec. V 6. in 12. mesecu so bile opažene pomembne izboljšave na področju pozornosti (Continuous Performance Test; CPT), verbalne odzivnosti (Verbal Fluency Test) ter izvršilnih funkcij (Object Alternation Test). Na testu pozornosti CPT so bile izboljšave opazne že po treh mesecih prejemanja zdravila. V roku enega leta zdravljenja s kvetiapinom so bile opazne pomembne izboljšave na področju kognitivnih sposobnosti.

Velligan idr. (2002) so v svoji študiji primerjali učinke kvetiapina in klasičnega antipsihotika haloperidola na spomin, pozornost ter izvršilne funkcije. Pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin so bile izboljšave v večjem obsegu opažene na splošnem področju kognitivnih funkcij, kot pri bolnikih, ki so prejeli haloperidol. Posebne razlike so bile ugotovljene na testu izvršilnih funkcij (Verbal Fluency Test,  $p < 0.04$ ), pozornosti (Stroop Color Word Test,  $p < .03$ ) in verbalnem spominu (Paragraph Recall Test,  $p < 0.02$ ). Prišli so do zaključka, da ima zdravljenje s kvetiapinom v primerjavi s haloperidolom, pozitiven vpliv na pomembnih področjih kognitivne zmogljivosti.

Riedel idr. (2007a) so v študiji primerjali učinke kvetiapina in atipičnega antipsihotika risperidona na kognicijo. Udeleženci so naključno bili razdeljeni v dve skupini, vsaka je bila 12 tednov zdravljenja z enim izmed omenjenima atipičnima antipsihotikoma. Meritve kognitivnih funkcij so bile izvedene pred zdravljenjem, v 6. tednu ter na koncu v 12. tednu. Pri skupini zdravljeni s kvetiapinom so bile opažene bistvene izboljšave na testu globalne



kognicije (global cognitive index z-scores) tako v 6. kot tudi v 12. tednu. Medtem, ko so se pri skupini zdravljeni z risperidonom izboljšave na istem testu pokazale šele v 12. tednu. Medskupinska primerjava v 6. tednu je pokazala bistveno večje izboljšave na področju delovnega spomina in verbalnega spomina, v 12. tednu pa bistveno izboljšanje na področju pozornosti, pri skupini zdravljeni s kvetiapihom v primerjavi s skupino, ki je prejela risperidon.

Podobno študijo so izvedli Riedel idr. (2007b), le da so primerjali kvetiapin z atipičnim antipsihotikom olanzapinom. Študija je trajala 8 tednov, meritve kognitivnih funkcij pa so bile izvedene na začetku, v 4. ter v 8. tednu. Oba antipsihotika sta vplivala na izboljšanje pri testiranju z testom globalni kognitivni indeks, kvetiapin se je celo nekoliko bolje odrezal. Medskupinska primerjava je pokazala pomembno večje izboljšanje na področju pozornosti skupine zdravljene s kvetiapihom.

#### **4.2.5 Učinki na simptome depresije**

Depresivni znaki se lahko pri shizofreniji pojavijo kadarkoli, s pojavnostjo od 25 do 75 %. Depresivni simptomi so pogosto hudi in so povezani z morbidnostjo, slabim izidom in tveganjem za ponovitev bolezni in hospitalizacijo. Depresivni simptomi lahko nastanejo zaradi bolezni same, negativnih ali pozitivnih simptomov ali stranskih učinkov antipsihotikov (Bhana idr., 2001 po Kržič, 2014).

Meltzer in Lee (2001 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) sta s svojo študijo ugotovila, da je zdravljenje s kvetiapihom bistveno boljše od zdravljenja s haloperidolom, kar se tiče odpravljanja depresivnih simptomov. Prav tako se je kvetiapin neprimerljivo boljše izkazal od placeba. Za merjenje sta uporabila BPRS lestvico, s katero sta merila somatsko zaskrbljenost, anksioznost, občutke krivde ter depresivno razpoloženje.

Kvetiapin ima antidepresiven učinek, ki ni omejen na psihotične bolnike, saj ima neposreden učinek na depresivne simptome (Emsley, Buckley, Jones in Greenwood, 2003).

Kasper (2004 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) je s svojo analizo razkril dobro dolgoročno učinkovitost kvetiapina pri zdravljenju depresivnih in anksioznih simptomov pri bolnikih s shizofrenijo.

#### **4.2.6 Učinki na agresivne simptome**

Za shizofrenijo ni posebej značilno, da bi pacienti bili agresivni, lahko pa posamezniki izkusijo epizode agresije ali dolgotrajno vznemirjenje, posebej med akutno fazo ali psihozo, ki je posledica zlorabe drog.

Nasrallah idr. (2002) so s svojo meta-analizo pokazali da je kvetiapin bol učinkovit od placeba in haloperidola pri odpravljanju agresivnosti/vznemirjenosti pri bolnikih s shizofrenijo. Agresivnost in nemir so ocenjevali s pomočjo BPRS podlestvice, ki je merila anksioznost, napetost, sovražnost, sumničavost, nesodelovanje in razburjenost.

Tem rezultatom se pridružuje tudi šest tedenska študija Chengappa idr. (2003), ki je primerjala uspešnost kvetiapina in haloperidola na odpravljanje sovražnosti, vznemirjenosti in agresivnosti pri bolnikih s shizofrenijo. Raziskava je pokazala jasno prednost kvetiapina pri zdravljenju vseh treh simptomov. Analiza je razkrila, da kvetiapin neposredno deluje na te simptome neodvisno od splošnega izboljšanja psihopatologije.

Koristen učinek zdravljenja s kvetiapinom na agresivnost, anksioznosti in sovražnosti je bil podprt tudi s študijo CATIE v kateri se je kvetiapin izkazal s primerljivim sedativnim učinkom kot olanzapin (Lieberman idr., 2005 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007).

Študija, ki so jo opravili Ganesan idr. (2005 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) je pokazala na dobro uporabnost kvetiapina pri odpravljanju agresivnih simptomov. Izboljšave na BPRS testu in lestvici OAS (Overt Aggression Scale) so bile opazne že drugi dan zdravljenja.

#### **4.3 Stranski (oz. neželeni) učinki**

Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency [EMA], n.d.) kot zelo pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo v 10 % ali več, opredeljuje zaspanost, omotico, glavobol, suha usta, odtegnitvene simptome, zvišano vrednost serumskih trigliceridov, zvišanje vrednosti holesterola (pretežno LDL holesterola), zmanjšanje HDL holesterola, pridobivanje telesne mase, znižan hemoglobin in ekstrapiramidne simptome.

DailyMed pod vodstvom Nacionalnega inštituta zdravja (DailyMed, 2013) pa med najbolj pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo pri več kot 5 % in so vsaj dvakrat pogostejši kot pri placebo skupini, uvršča zaspanost, vrtoglavico, suha usta, zaprtje, povečanje telesne mase, dispepsijo (bolečina v zgornjem delu trebuha), astenijo (kronična izčrpanost organizma), ortostatsko hipotenzijo (nizek krvni pritisk), faringitis (vnetje žrela) inčasne spremembe v delovanju jeter (povišanje jetrnih encimov ALT).

Kores Plesničar (2013) kot zelo možne stranske učinke pri zdravljenju s kvetiapinom navaja povečanje telesne teže, hiperglikemijo, hiperlipidemijo in srčno žilne stranske učinke.

V tabeli 4.01 so razvrščeni vsi stranski učinki kvetiapina, ki jih omenja literatura, ki smo jo uporabili. Med najbolj pogoste, ki se pojavljajo v  $\geq 10\%$ , smo uvrstili tiste simptome, ki jih večina literature uvršča med zelo pogoste. Po istem kriteriju smo razdelili tudi ostale simptome v pogoste ( $\geq 1\%$  in  $< 10\%$ ) in redke ( $\geq 0.1\%$  in  $< 1\%$ ).

Tabela 4.01

*Zelo pogosti, pogosti in redki stranski učinki kvetiapina*

zelo pogosti ( $\geq 10\%$ )	pogosti ( $\geq 1\%$ in $< 10\%$ )	redki ( $\geq 0.1\%$ in $< 1\%$ )
zaspanost	hiperholesterolemija	zamašen nos
omotica	hipertrigliceridemija	slaba prebava
glavobol	hiperglikemija	zadrževanje tekočine v prstih
suha usta	hiperprolaktinemija	levkopenija
povečanje telesne mase	zaprtje	omedlevica
	astenija	eozinofilija
	povišanje jetrnih encimov	alergija
	znižan hemoglobin	krči telesa
	ekstrapiramidni stranski učinki	vročina
	nizek krvni pritisk	hitro dihanje
	faringitis	prekomerno potenje
	dispepsija	povečan apetit

motnje srčnega ritma	nenavadne sanje
slabost	moten vid
odtegnitveni simptomi	motnje uriniranja
	nevroleptični maligni sindrom
	motnje menstrualnega cikla
	osebne spremembe
	tremor
	spolne motnje
	sedacija
	nespečnost
	anksioznost
	agitacija

---

Poleg tega je posebna pozornost potrebna pri naslednjih pojavih:

- Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je zelo redek, vendar potencialno smrten. Pojavlja se pri 0,07 do 2,4 % bolnikov, zdravljenih z antipsihotiki. Zanj so značilne motnje zavesti, avtonomna disfunkcija, povišana telesna temperatura in huda mišična rigidnost. Avtonomna nestabilnost povzroča nihanje krvnega tlaka, pretirano slinjenje, rdečico obraza, potenje in inkontinenco. Pri polovici bolnikov se povišata raven kreatinin kinaze in število levkocitov, pogosto so zvišane tudi vrednosti jetrnih encimov in alkalne fosfataze. Nastopita lahko presnovna acidoza in mioglobinemija. Nevroleptičnemu malignemu sindromu so podobna še nekatera stanja: febrilna katatonija, maligna hipertermija pri anestetikih, zastrupitev z litijem in maligna katatonija. Zdravljenje nevroleptičnega malignega sindroma je urgentno in poteka v intenzivnih bolnišničnih enotah (Kores Plesničar, 2013).
- Tardivna diskinezija nastopi kasneje v zdravljenju. Sindrom se lahko razvije pri vseh bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, posebno pri starejših. Simptomi so nenavadni gibi, kot so mlaskanje, žvečenje, nehotni gibi rok, zvijanje v medenici...
- Ortostatska hipotenzija (prehoden padec krvnega tlaka) Lahko se pojavi še posebej na začetku zdravljenja, zlasti pri vstajanju ali v stoječem položaju, ki ima lahko za

posledico palpitacije (razbijanje srca) in omotico/vrtoglavico. Lahko privede tudi do omedlevice, v takem primeru je najbolje, da bolnik leže na tla, dokler se ne počuti bolje. Ti simptomi običajno po določenem času jemanja zdravila izginejo.

- Možgansko žilni in srčno žilni stranski učinki so pri uporabi kvetiapina pogosti. Podaljšanje intervala QTc je dejavnik tveganja za ventrikularno aritmijo »torsades des pointes«, srčni zastoj in smrt. Pri starostnikih, ki imajo psihotične simptome, povezane z Alzheimerjevo boleznijo, in jih zdravimo z antipsihotiki druge generacije, je tveganje za smrt (zaradi možganskožilnih dogodkov) večje kot pri tistih, ki prejemajo te antipsihotike in nimajo demence.

Druga generacija antipsihotikov vključno z kvetiapinom predstavlja manjše tveganje za nastanek ekstrapiramidnih stranskih učinkov in je bolj učinkovita pri zdravljenju različnih področij shizofrenije, vendar pa je povezana s številnimi stranskimi učinki, kot so povečanje telesne teže, debelost, dislipidemija, nepravilno uravnavo glukoze in inzulinsko rezistenco. Vsi ti stranski učinki vodijo v nadaljnje socialne in zdravstvene probleme, vključujoč debelost, kardiovaskularne bolezni in sladkorno bolezen. Poleg tega veliko bolnikov s shizofrenijo živi nezdrav življenjski slog, kar še dodatno pripomore k nastanku metabolnih sindromov (Weston-Green idr., 2011 po Kržič, 2014).

V nadaljevanju bomo podrobno preučili zelo pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo pri več kot 10 % bolnikov in nekatere pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo pri 1%-10% bolnikov, ki jemljejo kvetiapin.

#### **4.3.1 Povečanje telesne teže**

Čeprav je povečanje telesne mase eden izmed najpogostejših stranskih učinkov kvetiapina, kvetiapin ne spada med najbolj problematične atipične antipsihotike na tem področju, kot naprimer sta klopazapin in olanzapin, pri katerih se pojavi povečanje telesne mase tudi za 10kg v prvem letu zdravljenja ali še prej. V primerjavi z drugimi novejšimi antipsihotiki, zdravljenje s kvetiapinom povzroči zmerno kratkoročno povečanje telesne mase (Allison idr., 1999 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007). Dve 6 tedenski klinični študiji sta poročali o povprečnem povečanju telesne mase za 2,08 kg ob uporabi kvetiapina (Jones idr., 2000 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller,

2007). Podobno so poročali Zhong idr. (2006 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) povprečno povečanje telesne mase za 2,33 kg v 8 tedenski primerjalni študiji kvetiapina in risperidona (2,06 kg).

V CATIE študiji so Lieberman idr. (2005 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) ugotovili, da je povečanje telesne teže pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, podobno povečanju telesne teže bolnikov zdravljenih z risperidonom. Povprečna pridobljena teža naj bi znašala 1,1 kg. Pri olanzapinu naj bi pridobljena teža znašala 9,4 kg. Z uporabo kvetiapina in risperidona naj bi bolnik pridobil 0,2 kg/mesec, z uporabo olanzapina pa kar 0,9 kg/mesec (Lieberman idr., 2005 po Kržič, 2014).

Analiza zbranih podatkov bolnikov dolgoročno (več kot 208 tednov) zdravljenih s kvetiapihom je pokazala potencial za zmerno povečanje telesne mase, predvsem v začetnih 26 tednih zdravljenja ter v manjši meri v nadaljevanju zdravljenja. V primerjavi s težo pred začetkom zdravljenja naj bi bolniki po prvih 26 tednih pridobili povprečno 6,88 kg, po 52 tednih zdravljenja povprečno 8,6 kg ter po 208 tednih zdravljenja povprečno 11,8 kg (Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007).

Allison idr. (1999) so v svoji raziskavi primerjali vpliv klopapina, olanzapina, sertindola, risperidona, ziprazidona ter kvetiapina na povečanje telesne teže. V deset tedenski študiji so za vsak antipsihotik podali povprečno pridobljene kilograme, le za kvetiapin niso zbrali dovolj podatkov, da bi podali oceno.

Esen-Danaci, Sarandöl, Taneli, Yurtsever in Ozlen (2008) so v svoji študiji primerjali učinke petih različnih atipičnih antipsihotikov na leptin in grelin, hormona, ki igrata pomembno vlogo pri uravnavi vnosa hrane, presnovi energije in telesni teži. Študijo so izvedli na bolnikih, ki so se vsaj eno leto zdravili izključno z enim od preučevanih antipsihotikov. Uporabljeni antipsihotiki so bili klopapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin in amisulprid. Glede serumske ravni leptina med skupinami ni bilo opaženih značilnih razlik, kar pa ne drži za serumsko raven grelina. V analizi je bilo razvidno, da ima kontrolna skupina najnižjo raven grelina. Skupina zdravljena s kvetiapihom je imela podobno raven grelina v serumu kot kontrolna skupina, vse ostale skupine, zdravljene z preostalimi antipsihotiki, pa so imele bistveno višjo raven grelina v serumu v primerjavi s kontrolno skupino. Stranski učinek povečane telesne mase, pri uporabi atipičnih antipsihotikov je torej lahko povezan z učinki povišanega serumskega grelina. Med temi petimi pogosto predpisanimi atipičnimi antipsihotiki je kvetiapin edini, ki ne dvigne ravni grelina. Povečano telesno težo pri uporabi kvetiapina ne moremo povezovati z vplivom kvetiapina na grelin.

Vsak bolnik, ki se zdravi z atipičnimi antipsihotiki, je podvržen pridobivanju telesne teže, temu se morda celo ni mogoče izogniti, lahko pa bolnik pripomore s tem, da redno kontrolira svojo telesno težo, obseg pasu in prehranjevalne navade.

#### 4.3.1.1 Mehanizmi antipsihotikov, ki povzročajo povečanje telesne teže

Učinki, ki jih imajo antipsihotiki na telesno težo, so lahko vsaj delno posledica delovanja hipotalamusa. To področje možganov je najbolj pomembno za vzdrževanje energijske homeostaze, uravnave vnosa hrane in telesne teže. V te procese so vključena številna jedra hipotalamusa, vključno z ventromedialnim hipotalamusom (VMH) in lateralnim področjem hipotalamusa (LHA). Ti dve jedri imata nasproten učinek na apetit; VMH je »center potešitve«, LHA pa »center hranjenja« (Hetherington in Ranson, 1940 po Kržič, 2014).

Pomembno vlogo pri vnosu hrane in telesni teži igrajo hormoni. Obstajata dva hormona sitosti, to sta leptin in inzulin, ki učinkujeta na več področjih centralno živčnega sistema. Leptin se izloča iz adipocitov (maščobne celice, specializirane za skladiščenje energije v obliki maščobe), njegovo izločanje pa spodbujajo povečane zaloge maščobe. Poleg leptina in inzulina sta pomembna tudi hormona grelin in adiponektin. Grelin se izloča iz želodca in ima neposreden vpliv na talamus (Meier in Gressner, 2004).

Antagonizem atipičnih antipsihotikov deluje na številne receptorske sisteme in se kaže kot povečano sproščanje neuropeptidov Y (NPY) in melanin-koncentriranih hormonskih receptorjev 1 (MCHR1), zmanjšano sproščanje AMPK (AMP-aktivirane proteinske kinaze) zaradi leptina, zmanjšanje lipolize v belem maščobnem tkivu (WAT) in zmanjšanje oreksina in posledično termogeneze. Hiperglikemijo povzroča  $\alpha_2$  antagonizem in neaktivirani muskarinski receptorji, ki zmanjšajo sproščanje inzulina, ki je spodbujen z acetilholinom. Te spremembe prispevajo k hiperfagiji (povečanem uživanju hrane), zmanjšani termogenezi, kopičenju maščob in posledično povečanju telesne teže (Volpato idr., 2013 po Kržič, 2014).

Veliko študij je poskušalo odkriti, kateri receptorji igrajo vlogo pri povišanju telesne teže. Alisson in sodelavci (1999 po Kržič, 2014) so ugotovili, da je histaminski  $H_1$  receptorski antagonizem najbolj povezan s povišanjem telesne teže, čeprav so pomembne tudi afinitete za  $\alpha_{1A}$ , 5-HT<sub>2C</sub> in 5-HT<sub>6</sub> receptorje. Druga korelacijska študija (Matsui-Sakata idr., 2005 po Kržič, 2014) pa je ugotovila povezanost afinitete za  $H_1$  receptorje ter muskarinske

acetilholinske receptorje, kot najboljše korelacije pri povišanju telesne teže zaradi antipsihotikov.

#### 4.3.2 Somnolenca

Kvetiapin so preučevali Arvanitis in Miller (1997 po Miller in Pharm, 2004), kjer je o somnolenci poročalo 8% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin bodisi 75 mg/dan ali 150 mg/dan, 6% bolnikov, ki so prejeli 300 mg/dan, 10% tistih, ki so prejeli 600 mg/dan in 11% bolnikov, ki so prejeli 750 mg/dan. Od vseh bolnikov, ki so prejeli placebo jih je 8% poročalo o somnolenci. Za primerjavo je v študiji bila tudi skupina, ki je dnevno prejela 12 mg haloperidola, o somnolenci je poročalo zgolj 6% pacientov te skupine. Kvetiapin se je izkazal kot antipsihotik z močnim sedativnim učinkom, kar vpliva tudi na povečano zaspanost oziroma somnolenco.

Vsi antipsihotiki pa nimajo enakega sedativnega učinka, ki je odvisen od doze in afinitete antipsihotika na  $H_1$  histaminske receptorje. Na primer, kvetiapin, ki ima nizko afiniteto za  $H_1$  histaminske receptorje, je manj močen antipsihotik in potrebuje veliko večji odmerek (dozo) za učinkovanje od bolj učinkovitih zdravil kot so risperidon in ziprazidon. Zaradi tega ima kvetiapin večji sedativni učinek na bolnike kot risperidon in ziprazidon. Kvetiapin ima med atipičnimi antipsihotiki najnižjo afiniteto za  $H_1$  histaminske receptorje in spada med antipsihotike, ki povzročijo visoko stopnjo sedacije (Miller in Pharm, 2004). Študije so pokazale, da so v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki atipični antipsihotiki, kot je kvetiapin na splošno manj sedativni, so pa enako učinkoviti pri nadzoru psihoz in agitacije (Miller in Pharm, 2004). Somnolenca se ponavadi pojavi v prvih dveh tednih jemanja kvetiapina in običajno z nadaljnim jemanjem izgine (European Medicines Agency [EMA], n.d.).

#### 4.3.3 Omotica

Do omotice ponavadi pride predvsem, ko bolnik prvič začne jemati kvetiapin, zato je priporočljivo, da bolnik v prvih dneh zdravljenja počasneje vstajajo iz ležečega/sedečega položaja. Omotica lahko poveča pogostost nezgodnih poškodb (padcev), predvsem pri starejši populaciji, zato je potrebno bolnike pred začetkom zdravljenja s kvetiapinom podučiti o možnih neželenih stranskih učinkih. V klinični študiji zdravljenja bipolarnе motnje s



kvetiapinom je omotica običajno nastopila v blagi do zmerni obliki v prvih treh dneh zdravljenja (European Medicines Agency [EMA], n.d.).

Omotica je lahko tudi posledica nenadnega padca krvnega pritiska (ortostatska hipotenzija), ki je tudi eden izmed stranskih učinkov kvetiapina. Vendar se omotica pojavlja dosti pogosteje kot nizek krvni pritisk, zato jo v večini primerov povezujemo z nizko afiniteto kvetiapina na H<sub>1</sub> histaminske receptorje in s tem povezanim močnim sedativnim učinkom, ki najverjetneje povzroča omotico in somnolenco (Miller in Pharm, 2004).

#### **4.3.4 Suha usta**

Brahm, Gutierrez in Carnahan (2007) so v svoji študiji poročali o sindromu suhih ust kot najpogostejšem stranskem učinku pri bolnikih zdravljenih s kvetiapinom, o sindromu suhih ust jih je poročalo 33 %.

Morda na prvi pogled izgleda kot navadna nevšečnost, a je to resen problem, ki lahko vodi še v ostale težave. Ljudje potrebujemo slino, saj odplavlja kislino iz hrane, ki bi se nam drugače zajedla v zobe in vsebuje minerale, ki pomagajo ohraniti zobe zdrave. Ko so usta stalno suha je vrjetnost, da se pojavi karies mnogo večja. Suha usta lahko tudi v veliki meri pripomorejo k boleznim dlesni in paradontalnim boleznim, celo do potencialne izgube zob. Pacientu lahko to celo spremeni okus hrane in povzroča razpokane ustnice.

Suha usta spadajo med periferne antiholinergične stranske učinke, v to skupino sodijo še zaprtje, zastoj urina, obstrukcija črevesja, razširjene zenice, zamegljen vid, povišan srčni utrip in zmanjšano znojenje (Lieberman, 2004). Zdravila, ki imajo antiholinergične učinke motijo odziv v telesu, ki vpliva na žleze in izločke. Slina prihaja iz žlez slinavk v ustih, vse kar vpliva na te žleze lahko zmanjša količino sline v ustih, kar vodi v sindrom suhih ust.

Antiholinergične stranske učinke lahko odpravimo s tem, da zmanjšamo odmerek antipsihotika ali pa ga zamenjamo za antipsihotik z manjšim antiholinergičnim profilom. (Lieberman, 2004). Ostala priporočila za bolnike s to težavo so pitje dovoljšnje količine tekočine, žvečenje žvečilnih gumijev brez sladkorja s ksilitolom, uživanje šipka, zelenega čaja, zelene in korenja, izogibanje kajenju, povečano uživanje vitamina C itd. Na trgu pa tudi že obstajajo raznorazni produkti prav za sindrom suhih ust, kot so izpiralna tekočina, gel in zobna pasta. Da pa bi zaščitili svoje dlesni in zobe pred tem stranskim učinkom kvetiapina je priporočljivo pogosto in redno umivanje zob, nitkanje ter redni obiski zobozdravnika.

#### **4.3.5 Hiperglikemija**

Hiperglikemija je zvišana koncentracija glukoze v krvi. Stanje kronične hiperglikemije je sladkorna bolezen/diabetes, ki nastane zaradi pomanjkanja insulina ali odpornosti proti njegovemu delovanju. Shizofrenija je združena z razmeroma visoko stopnjo inzulinske rezistence in sladkorne bolezni. Tveganje je pomembno pri uporabi antipsihotikov druge generacije in pri mlajših bolnikih (Kores Plesničar, 2013). Antipsihotiki, ki povečujejo telesno maso neizogibno povečujejo tudi tveganje za moteno toleranco za glukozo in diabetes tipa II. Vendar se v nekaterih primerih diabetes pojavi neodvisno od teh procesov.

Kvetiapin zaseda srednjo skupino med novjšimi antipsihotiki glede njihove nagnjenosti h povzročanju hiperglikemije/diabetesa tipa II. Leslie in Rosenheck (2004) sta s svojo raziskavo tveganje za pojav diabetesa tipa II, v okviru zdravljenja s kvetiapiinom in risperidonom, ocenila kot enako tveganju pri zdravljenju s klasičnimi antipsihotiki. Je pa tveganje pri zdravljenju s kvetiapiinom nižje kot pri zdravljenju z olanzapinom ali klopazinom. Tveganje za pojav diabetesa tipa II pri zdravljenju s kvetiapiinom sta ocenila na 0,05%. To, da je tveganje za pojav diabetesa tipa II pri zdravljenju s kvetiapiinom in risperidonom res podobno tveganju pri zdravljenju s klasičnimi antipsihotiki in manjše od tveganja pri zdravljenju z olanzapinom, so v svoji študiji potrdili tudi Gianfrancesco, White, Wang in Nasrallah (2003).

Tako kot pri telesni teži, so lahko učinki antipsihotikov na 5-HT<sub>2C</sub> receptorje pomembni tudi pri občutljivosti za glukozo. Nedavna študija je pokazala, da 5-HT<sub>2C</sub> receptorji v hipotalamusu posredujejo homeostazo glukoze preko holinergičnih nevronov simpatičnega živčnega sistema, ki nato kontrolirajo koncentracijo glukoze v plazmi maščobnih, mišičnih in jetrnih tkivih (Zhou idr., 2007 po Kržič, 2014). Tako lahko 5-HT<sub>2C</sub> antagonizem povzročijo motnje v obtoku glukoze.

#### **4.3.6 Hiperprolaktinemija**

Z zdravili povzročena zvišanja prolaktina lahko povzročijo neželene učinke, kot so galaktoreja (nastanek in izločanje mleka pri nedoječi ženski), ginekomastija (povečane prsi pri moških), anomalije menstrualnega cikla in spolne disfunkcije. To lahko močno vpliva na stopnjo neupoštevanja/opuščanja zdravljenja.

Kratkoročna (6 tednov) študija, ki so jo Atmaca, Kuloglu, Tezcan, Canatan in Gecici (2002) izvedli na 35 ženskah, obolelih za shizofrenijo, zdravljenimi bodisi s kvetiapihom ali haloperidolom, je pokazala podvojitev ravni prolaktina pri bolnikih zdravljenih s haloperidolom, medtem, ko kvetiapin ni bistveno spremenil ravni prolaktina v primerjavi s stanjem pred začetkom zdravljenja. Noben bolnik zdravljen s kvetiapihom ni kazal znakov galaktoreje, medtem, ko so posamezniki zdravljeni s haloperidolom kazali znake galaktoreje povezane s hiperprolaktinemijo.

Nasprotno so Stevens idr. (2005 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007) poročali o zvišanju serumske ravni prolaktina že pri blagih odmerkih kvetiapina, nepomembno od časa izpostavljenosti.

Antagonizem D<sub>2</sub> receptorjev v hipofizi povzroči blokado zaviralnega učinka dopamin in s tem povišano sproščanje prolaktina. Izločanje prolaktina je stimulirano tudi s strani serotonina, posebej 5-HT<sub>2C</sub> in drugih podtipov receptorjev (Reynolds in Kirk, 2010 po Kržič, 2014).

#### **4.3.7 Hiperlipidemija (hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija)**

Pri hiperlipidemiji gre za moteno presnovo maščob, ki se kaže kot povečana koncentracija holesterola in trigliceridov v krvi. Pri hiperlipidemiji se zviša vrednost serumskih trigliceridov, zviša se vrednost skupnega holesterola, zviša se vrednost LDL holesterola, vrednost HDL holesterola pa se zmanjša. Hiperlipidemija poveča tveganje za razvoj ateroskleroze in bolezni venčnih žil. Znano je, da antipsihotiki druge generacije lahko povzročijo hiperlipidemijo, lahko jo povzročijo posredno, s povečanjem telesne mase, ki dolgoročno povzroča hiperlipidemijo ali neposredno povzročijo hiperlipidemijo. V drugem primeru se hiperlipidemija pojavi hitro po pričetku zdravljenja in hitro izgine po prekinitvi zdravljenja (de Leon, Correa, Ruaño, Windemuth, Arranz in Diaz, 2008 po Kržič, 2014).

Razpoložljivi podatki kažejo, da si kvetiapin deli nagnjenost z drugimi atipičnimi antipsihotiki benzodiazipinskega izvora, da povzdigne raven serumskih trigliceridov ter v manjši meri raven holesterola (Meyer in Koro, 2004 po Riedel, Müller, Strassnig, Spellmann, Severus in Möller, 2007).

## 4.4 Zloraba kvetiapina

Kvetiapin naj bi bil najbolj zlorabljen atipični antipsihotik ter skupaj s paracetamolom zdravilo, ki ga ljudje največkrat zaužijejo za poskus samomora (Malekshahi, Tioleco, Ahmed, Campbell in Haller, 2015; Zilker, 2014). V večini primerov naj bi ga zlorabljali skupaj z alkoholom, opiodi, kokainom, metamfetaminom ter konopljo. Razlogi zakaj ljudje zlorabljajo kvetiapin so, da si opomorejo od drugih substanc, nadomestijo učinke ostalih substanc ter eksperimentiranje. Najpogostejši pozitivni učinek, ki se pojavi pri zlorabi kvetiapina je občutek pomirjenosti in blage zadetosti (Malekshahi, Tioleco, Ahmed, Campbell in Haller, 2015). Večina poročil o zlorabi kvetiapina zadeva moške, zlasti tiste, ki so v preteklosti že imeli težave z zlorabo drugih psihoaktivnih snovi, pa tudi moške z osebno motnjo, ki so v preteklosti že imeli težave z zakonskimi prestopki. Zdravniki morajo biti pri predpisovanju kvetiapina takim bolnikom zelo previdni (Piróg-Balcerzak, Habrat in Mierzejewski, 2015). Kvetiapin lahko povzroči duševno odvisnost, kot tudi simptome podobne sindromu prekinitve. Za zlorabo kvetiapina naj bi bil kriv njegov sedativni učinek ter visoka afiniteta za  $H_1$  receptorje, saj antihistaminska zdravila v možganih povzročajo aktiviranje nagrajevalnega sistema (Piróg-Balcerzak, Habrat in Mierzejewski, 2015). Cha, Lee, Ahn, Jeon, Kim in Jeong (2013) so v svoji študiji preučevali odvisnostni potencial kvetiapina na glodalcih, prišli so do zaključka, da kvetiapin ima potencial, da pripelje do psihološke odvisnosti.

Obstaja več poročil o oralni zlorabi kvetiapina (800 mg - 1,200 mg naenkrat) za pomiritev in anksiolitski učinek. Kvetiapin v prahu je lahko zaužit tudi intranazalno, pravtako je možna intravenska zloraba. Med zaporniki, ki zlorabljajo kvetiapin, zanj uporabljajo izraz »baby heroin« (Reeves in Burke, 2014). Zelo pogosta pa je zloraba kvetiapina v kombinaciji z gabapentinom. To pa zato, ker kvetiapin deluje kot antagonist na serotoninske  $5HT_{1A}$  ter  $5HT_{2A}$ , dopaminske  $D_1$  ter  $D_2$ , histaminske  $H_1$  in adrenergične  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  receptorje, gabapentin pa zavira napetostno odvisne kalcijeve kanalčke, kar ima za posledico povečanje  $\gamma$ -aminomaslenskokislinskega živčnega prenosa, kot tudi modulacijo ekscitatornih aminokislin na N-metil-D-aspartat receptorski lokaciji. Torej je pri kombinaciji teh dveh drog vključenih veliko živčnih receptorjev, zato je učinek pri velikih odmerkih lahko tudi usoden (Reeves in Burke, 2014).

Študija, ki so jo izvedli Klein-Schwartz, Schwartz in Anderson (2014) je imela cilj oceniti podatke nacionalnega centra za zastrupitve o zlorabi/napačni uporabi kvetiapina od leta 2005 do 2011 v Ameriki. Primerov, ki so izpolnjevali merila je bilo 3116, od tega je bilo 1948

primerov o napačni uporabi kvetiapina ter 1168 primerov zlorabe kvetiapina. Povprečna starost vseh primerov je bila 23 let. Napačno uporabo so najpogosteje ugotovili pri odraslih, medtem ko so o zlorabah poročali pri mladostnikih. Razmerje med moškimi in ženskami je pri napačni uporabi bilo enako, pri zlorabi pa naj bi prevladovali moški (63%). Smrtnih primerov ni bilo.

## **4.5 Uporaba kvetiapina za druge bolezni**

Kvetiapin je s strani FDA odobren tudi za zdravljenje depresije ter bipolarni motnje. Kvetiapin ima poleg svoje antipsihotične učinkovitosti tudi antianksiozne ter antidepresivne učinke. Uporabljamo pa ga za zdravljenje več različnih mentalnih motenj, tako kot monoterapijo kot tudi dodatek k primarni terapiji.

### **4.5.1 Problematično vedenje**

V zadnjih desetletjih se je pri zdravljenju problematičnega vedenja otrok in mladostnikov močno povečala uporaba atipičnih antipsihotikov, predvsem nepsihotičnih motenj kot so agresija, pomankanje pozornosti ter hiperaktivnost. Pringshein in Gorman (2012) sta izvedla sistematični pregled študij učinkovitosti atipičnih antipsihotikov na zdravljenje problematičnega vedenja pri mladostnikih. Študije podpirajo kratkoročno učinkovitost pri nizkih odmerkih pri mladostnikih s podpovprečnim IQ-jem. So pa dokazi za mladostnike z povprečnim IQ-jem šibki. Vrjetno je več dejavnikov odgovornih za to neskladje, med pomanjkljivimi dokazi o učinkovitosti in pogosti uporabi atipičnih antipsihotikov v klinični praksi. Tu gre predvsem za nerazpoložljivost psihosocialnega zdravljenja, omejeno poznavanje drugih farmakoloških možnosti in vpliv farmacevtske industrije.

### **4.5.2 Nespečnost**

Kvetiapin je bil razvit za zdravljenje psihiatričnih motenj, vendar ima njegov antagonizem histaminskih H<sub>1</sub> ter serotoninskih 2A receptorjev dodaten učinek povzročanja sedacije. Zaradi tega se kvetiapin pogosto uporablja pri zdravljenju nespečnosti. Čeprav ga FDA ni odobrila

kot zdravilo za nespečnost, ga zdravniki pogosto predpisujejo. Zaradi možnih neželenih stranskih učinkov ga je za zdravljenje nespečnosti priporočljivo uporabljati le pri bolnikih s sočasnimi psihiatričnimi motnjami. Študij, ki bi ocenjevale varnost in uspešnost kvetiapina za zdravljenje nespečnosti ni dosti (Anderson in Vande Griend, 2014). Glede na omejene podatke o učinkovitosti, profilu stranskih učinkov in razpoložljivosti zdravil za zdravljenje nespečnosti odobrenih s strani FDA, dokazane koristi kvetiapina ne odtehtajo morebitna tveganja, niti pri bolnikih s sočasnim obolenjem, ki zahteva zdravljenje s kvetiapihom (Anderson in Vande Griend, 2014).

### **4.5.3 Bipolarna motnja**

Monoterapija kvetiapina za zdravljenje bipolarnih motenj je dokazano učinkovita. Vendar je pri zdravljenju tudi zelo verjetno, da se pojavijo stranski učinki kot sta na primer sedacija in zaspanost. Zato naj bi pri zdravljenju bipolarnih motenj kvetiapin bil uporabljen v urgentnih primerih, za manj urgentne situacije naj bi raje uporabljali ostale bolj tolerantne metode (Ketter, Miller, Dell Osso, Calabrese, Frye in Citrome, 2014). Je pa kvetiapin edini antipsihotik, ki je dokazano učinkovit med vsemi fazami motnje. Veliko študij je dokazalo, da je kvetiapin učinkovit tako pri akutni bipolarni maniji, kot pri vzdrževalnem zdravljenju. Pri bipolarni motnji kvetiapin odpravlja anksiozne simptome, izboljšuje kvaliteto življenja ter kvaliteto spanca.

Analiza, ki so jo opravili Soeiro de Souza idr. (2015) je bila izvedena na člankih o kvetiapihu objavljenih v Angliji med letoma 2000 in 2012. Na splošno nam je ta pregled podal dokaze, ki podpirajo vlogo kvetiapina pri izboljšanju kognitivnih sposobnosti, negativnih simptomov ter funkcionalnem okrevanju pri bipolarni motnji na stroškovno učinkovit način.

Namen raziskave, ki so jo izvedli Buoli, Serati in Altamura (2014) je bil pregledati razpoložljive dokumente o učinkovitosti in toleranci kombiniranega dolgoročnega zdravljenja bipolarnih motenj s stabilizatorjem razpoloženja in antipsihotikom. Skoraj vsi dokumenti poročajo o boljši učinkovitosti ter slabši toleranci kombiniranega zdravljenja v primerjavi z monoterapijo s stabilizatorji razpoloženja. Antipsihotik, ki je najbolj učinkovit za dolgoročno zdravljenje bipolarnih motenj v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja je kvetiapin. Kombinirano zdravljenje s stabilizatorji razpoloženja ter kvetiapihom je lahko ena izmed možnosti preprečevanja pred relapsom pri bipolarni motnji. Vendar pa je potrebno upoštevati,

da pri tem obstaja večje tveganje za pojav neželenih stranskih učinkov in naj bi se za tako zdravljenje odločali glede na komorbiditeto bolnikov.

#### **4.5.4 Depresija**

Študije so pokazale, da je kvetiapin učinkovit tudi pri odpravljanju depresivnih simptomov, tako z monoterapijo kot dopolnilno terapijo, pri bolnikih z depresijo. Prav zaradi tega je sedaj kvetiapin odobren s strani FDA za zdravljenje depresije pri bolnikih, ki se ne odzivajo na standardne antidepresive (Soeiro de Souza idr., 2015). Poleg tega nekateri poročajo, da naj bi kvetiapin izboljšal kvaliteto življenja prav pri vseh razpoloženskih motnjah.

#### **4.5.5 Demenca**

Kvetiapin kaže tudi blagodejni vpliv na demenco. Zelo je učinkovit pri zdravljenju agitacije pri Alzheimerjevi bolezni ter demenci. Je pa zdravljenje demence z antipsihotiki povezana z visokim tveganjem za pojav srčno žilnih dogodkov ter smrti (Soeiro de Souza idr., 2015).

#### **4.5.6 Anksioznost**

Kvetiapin se je pokazal učinkovit kot monoterapija pri generalizirani anksioznostni motnji. Učinkovit naj bi bil pri zdravljenju terapevtsko rezistentne posttravmatske stresne motnje. Glede zdravljenja obsesivno-kompulzivne motnje si veliko študij nasprotuje, zato ni jasnega odgovora o njegovi primernosti (Soeiro de Souza idr., 2015). V študiji Hershenberg, Gros in Brawman-Mintzer (2014), ki je preučevala učinkovitost atipičnih antipsihotikov na zdravljenje generalizirane anksioznostne motnje, naj bi največ dokazov o učinkovitosti zdravljenja veljalo za kvetiapin.

## 5 KAKO IZBOLJŠATI IZIDE ZDRAVLJENJA SHIZOFRENIJE

Okrevanje po shizofreniji naj bi bilo doseženo, ko se pri bolniku najmanj 2 leti ne pojavljajo več simptomi, ko je sposoben izpolnjevati svoj poklic, ko je sposoben neodvisnega življenja ter ohranjanja socialnih odnosov (Kane, 2013). Čeprav je v zadnjih desetletjih bilo uvedeno marsikaj novega na področju zdravljenja shizofrenije, so dolgoročni izidi zdravljenja shizofrenije še zmeraj zelo slabi. Vodilni vzrok za neoptimalne izide zdravljenja je pogosto bolnikovo neupoštevanje predpisanega zdravljenja (Burton, 2005). Vzroki za neupoštevanje predpisanega zdravljenja so lahko pomanjkanje uvida, kognitivne disfunkcije, zapleten režim zdravljenja, stranski učinki zdravila, pomankljiva ozaveščenost ter kulturni dejavniki. Neupoštevanje zdravljenja lahko vodi do povečanega tveganja za ponovitev bolezni, povečane verjetnosti hospitalizacije in slabših dolgoročnih izidov. V nasprotju s tem je redno zdravljenje shizofrenije povezano s pozitivnimi rezultati, vključno z boljšim kliničnim statusom, izboljšano kvaliteto življenja in funkcioniranja ter zmanjšanim tveganjem za ponovitev bolezni in rehospitalizacije. Strategije za izboljšano upoštevanje zdravljenja so zato ključnega pomena za bolnike, da dosežejo svoje cilje zdravljenja (Cañas idr., 2013). Številne strategije, kot so na primer psihosocialni ukrepi, kognitivno-vedenjska terapija, strategije, ki zmanjšujejo stranske učinke zdravila in farmakološki pristopi, ki poenostavljajo uporabo zdravila, se lahko uporabljajo za izboljšanje upoštevanja zdravljenja in tako boljše dolgoročne rezultate (Burton, 2005).

V poskusu, da bi obravnavali problem neupoštevanja zdravljenja shizofrenije z antipsihotiki, se je zbrala skupina psihiatrov, da bi razpravljala in razvila sklop načel, katerih namen je pomagati bolnikom, da se držijo svojega zdravljenja. Ta načela so nato izpopolnili in razvili v STAY (the Six principles to improve Treatment Adherence in Your patients) pobudo, ki je bila predstavljena širši skupini psihiatrov iz cele Evrope.

Ta načela so (Cañas idr., 2013):

1. Zavedanje, da je večina bolnikov s shizofrenijo v nevarnosti, da opustijo zdravljenje na neki točki v času njihove bolezni.
2. Zavedanje koristi dobrega terapevtskega odnosa s pacientom za ugotavljanje morebitnih težav pri sprejemanju zdravil.
3. Načrtovano prilagojeno zdravljenje, da zadostimo potrebam posameznega pacienta.
4. Vključevanje družine/ključnih oseb v zdravljenje ter psihoedukacija bolnika.
5. Zagotoviti optimalno učinkovitost oskrbe.



## 6. Zagotovitev kontinuitete pri negi bolnikov s shizofrenijo.

Uporaba teh šestih načel bi morala pomagati pri ozaveščanju in obravnavi slabega spoštovanja zdravljenja, kot tudi na splošno izboljšati oskrbo bolnikov s shizofrenijo. To naj bi privedlo do boljših splošnih kliničnih izidov za bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo za shizofrenijo. Delež bolnikov, ki dosežejo okrevanje se torej lahko poveča, če se zdravniki osredotočajo na bolnikovo spoštovanje zdravljenja, dosledno merjenje simptomov in ustrezno načrtovanje zdravljenja, prilagojeno vsakemu pacientu posebaj (Kane, 2013). Psihosocialni ukrepi, kot so družinska psihoedukacija in trening socialnih spretnosti ter kognitivno-vedenjska in osebna terapija pa lahko v kombinaciji z farmakoterapijo še pripomorejo h učinkoviti pri preprečevanju ponovitve simptomov in spodbujanju funkcionalnega okrevanja pri bolnikih s shizofrenijo.

Študija, ki so jo izvedli Herz idr. (2000) je preučila, ali je program za preprečevanje relapsov bolj učinkovit kot običajno zdravljenje pri zmanjševanju relapsov in rehospitalizaciji bolnikov s shizofrenijo. Zdravljenje s programom za preprečevanje relapsov je bilo sestavljeno iz kombinacije psihoedukacije, aktivnega spremljanja pojavov simptomov s klinično intervencijo takoj ko so se pojavili, tedensko skupinsko terapijo in družinsko terapijo. Pri skupini, zdravljeni s programom za preprečevanje relapsov, je po 18. mesecih 17% bolnikov doživelo relaps ter 22% bilo ponovno hospitaliziranih. Pri skupini, zdravljeni brez programa, je po 18. mesecih 34% bolnikov doživelo relaps ter 39% bilo ponovno hospitaliziranih. S tem, da so pri skupini zdravljeni po programu, psihiatri lahko veliko prej odkrili napovedano epizodo še preden je bolnik izpolnjeval objektivna merila za relaps ali potreboval sprejem v bolnišnico. Krizna intervencija, vključno s povečanjem odmerka antipsihotika zgodaj v epizodi je tako preprečila relaps.

V zadnjih letih se razvija zdravljenje shizofrenije tudi s pomočjo joge, saj joga vključuje telesno vadbo in meditacijo, ki pripomoreta pri odpravljanju simptomov in zmanjševanju stresa. Joga se osredotoča na telesno vadbo, kontrolirano dihanje, samokontrolo, samoregulacijo, koncentracijo, kontroliranje občutij, meditacijo in samorealizacijo. Pri bolnikih s shizofrenijo joga koristi kot dodatek farmakološkemu zdravljenju. Njeni učinki so zlasti opazni pri izboljšanju negativnih simptomov (Rao, Varambally in Gangadhar, 2013). Joga zmanjšuje simptome depresije, pripomore h socialni kogniciji, izboljšuje kognitivne funkcije ter sposobnost prepoznavanja čustev drugih. Joga izboljša subjektivno počutje bolnikov, njihovo vsakdanje osnovno delovanje, samooskrbo, osebno higieno, medosebne

odnose, komunikacijo ter spodbuja vključevanje v rutinsko delo (Paikkatt, Singh, Singh in Jahan, 2012). Vpliva tudi na pomembne izboljšave psihopatologije ter na kakovost življenja. Dokazano je tudi, da joga zvišuje oksitocin, hormon dobrega počutja (Gangadhar in Varambally, 2012). Joga je torej naravna in stroškovno učinkovita metoda, ki lahko pripomore pri zdravljenju shizofrenije.

## 6 SKLEPI

Kvetiapin učinkuje na vse simptome shizofrenije, kar se kaže z izboljšanjem rezultatov bolnikov na lestvicah ocenjevanja psihopatologije. Je dosleden pri zmanjševanju pozitivnih in negativnih simptomov ter izboljšuje kognitivne funkcije. Pri zdravljenju s kvetiapihom so bile opažene pomembne izboljšave na področju pozornosti, verbalne produktivnosti ter izvršilnih funkcij. Prav tako je uspešen pri odpravljanju agresivnih simptomov ter simptomov depresije. Kvetiapin ima antidepresiven učinek, ki ni omejen na psihotične bolnike. V primerjavi s klasičnimi antipsihotiki je bolj učinkovit pri odpravljanju negativnih simptomov, pri odpravljanju pozitivnih simptomov pa je učinkovitost enaka. Kvetiapin ima za razliko od klasičnih antipsihotikov ugoden varnostni profil kar se tiče ekstrapiramidnih stranskih učinkov, ki veljajo za najbolj moteče. V primerjavi z ostalimi atipičnimi antipsihotiki ni bistvene razlike pri učinkovitosti, razlika je le v pojavu stranskih učinkov. V primerjavi z olanzapinom manj vpliva na porast telesne mase in glukoze v krvi. V primerjavi z risperidonom bolj vpliva na porast holesterola, vendar manj na porast prolaktina in z njim povezanih neželenih učinkov. V primerjavi s paliperidonom povzroča manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov ter manj povečanega prolaktina in telesne mase. V primerjavi z ziprazidonom je bolj sedativen, povzroča pa manj povečanega prolaktina ter večje povečanje telesne mase in holesterola.

Zelo pogosti stranski učinki kvetiapina, ki se pojavijo pri več kot 10% bolnikov so zaspanost, omotica, suha usta, glavobol ter povečanje telesne mase. Poleg tega kvetiapin pogosto povzroča tudi hiperlipidemijo, hiperglikemijo, hiperprolaktinemijo, astenijo (kronična izčrpanost organizma), zaprtje, povišanje jetrnih encimov, znižan hemoglobin, nizek krvni pritisk, faringitis (vnetje žrela), dispepsijo (bolečina v zgornjem delu trebuha), motnje srčnega ritma, slabost, itd.

Zaspanost (somnia) se ponavadi pojavi v prvih dveh tednih jemanja kvetiapina in običajno z nadaljnim jemanjem izgine. To pa zato, ker je kvetiapin antipsihotik z močnim sedativnim učinkom, ki je odvisen od doze in afinitete na  $H_1$  histaminske receptorje. Na primer, kvetiapin ima nizko afiniteto za  $H_1$  histaminske receptorje in sodi med manj močne antipsihotike, zato potrebuje več miligramov za svoje učinkovanje, kar vpliva na povečano zaspanost oziroma somnolenco.

Do omotice (vrtoglavice) ponavadi pride, ko bolnik začne jemati kvetiapin, zato je priporočljivo, da pacienti v prvih dneh zdravljenja počasneje vstajajo iz ležečega/sedečega

položaja. Omotica lahko poveča pogostost neugodnih poškodb (padcev), predvsem pri starejši populaciji. Povezujejo jo z nizko afiniteto kvetiapina na  $H_1$  histaminske receptorje in s tem povezanim močnim sedativnim učinkom, ki najverjetneje povzroča omotico in somnolenco.

Suha usta spadajo med periferne antiholinergične stranske učinke. Zdravila, ki imajo antiholinergične učinke motijo kemikalje v telesu, ki vplivajo na žleze in izločke. Suha usta lahko vodijo v zobno gnilobo in tudi v veliki meri pripomorejo k boleznim dlesni in paradontalnim boleznim, celo potencialni izgubi zob. Pacientu lahko to celo spremeni okus hrane in povzroča razpokane ustnice. Antiholinergične stranske učinke lahko odpravimo s tem, da zmanjšamo odmerek antipsihotika ali pa ga zamenjamo za antipsihotik z manjšim antiholinergičnim profilom. Ostala priporočila za bolnike s to težavo so pitje dovoljšnje količine tekočine ter žvečenje žvečilnih gumijev.

Vsak bolnik, ki se zdravi z atipičnimi antipsihotiki, je podvržen pridobivanju telesne teže, temu se morda celo ni mogoče izogniti. Povečana telesna teža lahko vodi v nadaljnje socialne in zdravstvene probleme, bodisi v debelost, hiperlipidemijo, sladkorno bolezen tipa II ali kardiovaskularne bolezni. Do stranskega učinka povečane telesne teže naj bi prišlo zaradi antagonizma kvetiapina na histaminske  $H_1$  receptorje, pomembne naj bi bile tudi afinitete za  $\alpha_{1A}$  in  $5-HT_{2C}$  receptorje. Učinki, ki jih ima kvetiapin na telesno težo, pa so lahko tudi delno posledica delovanja hipotalamusa. K nadzoru tega stranskega učinka lahko bolnik pripomore s tem, da redno kontrolira svojo telesno težo, obseg pasu in prehranjevalne navade.

Cilj naloge je bil tudi presoditi ali so koristi zdravljenja s kvetiapihom vredna tveganja stranskih učinkov. To je odvisno od vsakega posameznika posebej, saj so stranski učinki pri nekaterih bolj izraženi kot pri drugih. Nekateri bolniki se lahko na stranske učinke privadijo in jih ti ovirajo le v manjši meri, spet druge bolnike lahko stranski učinki ovirajo do te mere, da ne morejo normalno funkcionirati ter začnejo opuščati zdravljenje. Pomembno je, da se bolniki zavedajo, da v primeru, ko so stranski učinki neznosni, lahko antipsihotik tudi zamenjajo.

Shizofrenijo lahko zdravimo tudi z nefarmakološkimi oblikami zdravljenja, na primer z kognitivno vedenjsko terapijo. Kognitivno vedenjska terapija omogoča bolniku boljše obvladovanje dnevnih izivov in se uporablja tudi v primerih, ko zdravljenje z zdravili ni uspešno. Pri shizofrenih bolnikih skuša izboljšati nenormalne miselne procese (npr. blodnje), nenormalne zaznave (npr. halucinacije), pozornost, spomin, vigilonost in konceptualne sposobnosti.

V zadnjih letih se razvija zdravljenje shizofrenije tudi s pomočjo joge, saj joga vključuje telesno vadbo in meditacijo, ki pripomoreta pri odpravljanju simptomov in zmanjšanju stresa. Joga pripomore k izboljšanju negativnih simptomov, zmanjšuje simptome depresije, pripomore h socialni kogniciji, izboljšuje kognitivne funkcije ter sposobnost prepoznavanja čustev drugih. Vpliva tudi na pomembne izboljšave psihopatologije ter na kakovost življenja.

V prihodnosti bi se morali na področju zdravljenja shizofrenije bolj osredotočiti na nefarmakološke oblike zdravljenja kot sta kognitivno-vedenjska terapija in joga ter jih pogosteje vključevali v bolnišnično zdravljenje. Na ta način bi se izognili stranskim učinkom antipsihotikov.

## 7 LITERATURA IN VIRI

[1] Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C. in Weiden, P.J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American journal of psychiatry*, 156(11), 1686-96.

[2] Anderson, S.L. in Vande Griend, J.P. (2014). Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Americam journal of health-system pharmacy*, 71(5), 394-402.

[3] Asmal, L., Flegar, S., Wang, J., Rummel-Kluge, C., Komossa, K. in Leucht, S. (2013). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews, (11). Pridobljeno marca 2015 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24249315>

[4] Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Canatan, H. in Gecici, O. (2002). Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Archives of medical research*, 33(6), 562-5.

[5] Baier, M. (2010). "Insight in schizophrenia: a review". *Current psychiatry reports*, 12 (4): 356–61.

[6] Baldessarini R. J. in Tarazi, F. J. (2005). Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. V L. Brunton, J. Lazo in K. Parker (ur.), *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (11. izdaja)*. New York: McGraw-Hill.

[7] Barnett Veague, H. (2007). *Psychological Disorders: Schizophrenia*. New York: Infobase Publishing.

[8] Brahm, N.C., Gutierrez, S.L. in Carnahan, R.M. (2007). *Quetiapine for acute mania in bipolar disorder*. Pridobljeno marca 2015 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0024679/>

[9] Buoli, M., Serati, M. in Altamura, A.C. (2014). Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than mono-therapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. *Journal of affective disorders*, 152-154, 12-18.

[10] Burton, S.C. (2005). Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *Journal of psychiatric practice*, 11(6), 369-78.

[11] Cañas, F., Alptekin, K., Azorin, J.M., Dubois, V., Emsley, R., García, A.G., Gorwood, P., Haddad, P.M., Naber, D., Olivares, J.M., Papageorgiou, G. in Roca, M. (2013). Improving treatment adherence in your patients with schizophrenia: the STAY initiative. *Clinical drug investigation*, 33(2), 97-107.

[12] Cha, H.J., Lee, H.A., Ahn, J.I., Jeon, S.H., Kim, E.J. in Jeong, H.S. (2013). Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. *Biomolecules & therapeutics*, 21(4), 307-12.

[13] Chengappa, K.N., Goldstein, J.M., Greenwood, M., John, V. in Levine, J. (2003). A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 25(2), 530-41.

[14] DailyMed (2013). *Quetiapine fumarate – quetiapine fumarate tablet*. Pridobljeno marca 2015 na <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=904f80af-44b6-d964-1680-ac9e6b61327b>

[15] Emsley, R.A., Buckley, P., Jones, A.M. in Greenwood, M.R. (2003). Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *Journal of psychopharmacology (Oxford)*, 17(2), 210-215.

[16] Esen-Danaci, A., Sarandöl, A., Taneli, F., Yurtsever, F. in Ozlen, N. (2008). Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 32(6), 1434-8.

[17] European Medicines Agency. Brez datuma. *Annex III summary of product characteristics, labelling and package leaflet*. Pridobljeno marca 2015 na [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Seroquel\\_Seroquel\\_XR\\_30/WC500167535.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel_XR_30/WC500167535.pdf)

[18] Fahri, H., Camellia, V. in Loebis, B. (2014). Comparative effect haloperidol and quetiapinewithin positivesymptoms for female schizophrenic patient. *Journal of biology, agriculture and healthcare*, 4(26).

[19] Gangadhar, B.N. in Varambally, S. (2012). Yoga therapy for Schizophrenia. *International Journal of Yoga*, 5(2), 85-91.

[20] Gianfrancesco, F., White, R., Wang, R.H. in Nasrallah, H.A. (2003). Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(4), 328-35.

[21] Gluck, S. (2008). *How effective are antipsychotics in treating schizophrenia*. Pridobljeno decembra 2014 na <http://www.healthyplace.com/thought-disorders/schizophrenia-articles/how-effective-are-antipsychotics-in-treating-schizophrenia/>

[22] Good, K.P., Kiss, I., Buiteman, C., Woodley, H., Rui, Q., Whitehorn, D. in Kopala, L. (2002). Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *The British journal of psychiatry*, 43, 45-49.



[23] Hershenberg, R., Gros, D.F. in Brawman-Mintzer, O. (2014). Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS drugs*, 28(6), 519-33.

[24] Herz, M.I., Lamberti, J.S., Mintz, J., Scott, R., O'Dell, S.P., McCartan, L. in Nix, G. (2000). A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Archives of general psychiatry*, 57(3), 277-83.

[25] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2012). *Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012*. Pridobljeno aprila 2015 na [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/ambulantno\\_predpisovanje\\_zdravil\\_v\\_slo\\_po\\_atc\\_klasifikaciji\\_2012.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/ambulantno_predpisovanje_zdravil_v_slo_po_atc_klasifikaciji_2012.pdf)

[26] Kane, J.M. (2013). Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. *The journal of clinical psychiatry*, 74(9), 18.

[27] Ketter, T.A., Miller, S., Dell Osso, B., Calabrese, J.R., Frye, M.A. in Citrome, L. (2014). Balancing benefits and harms of treatments for acute bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 169(1), 24-33.

[28] Klein-Schwartz, W., Schwartz, E.K. in Anderson, B.D. (2014). Evaluation of quetiapine abuse and misuse reported to poison centers. *Journal of addiction medicine*, 8(3), 195-8.

[29] Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schmid, F., Hunger, H., Schwarz, S., Srisurapanont, M., Kissling, W. in Leuch, S. (2010). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1). Pridobljeno marca 2015 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091600>

[30] Koprivšek, J. (2011). Shizofrenija in druge psihotične motnje. V B. Kores Plesničar (ur.), *Duševno zdravje* (48-53). Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede.

[31] Kores Plesničar, B. (2013). Shizofrenija in blodnjave motnje. in Psihofarmakoterapija. V P. Pregelj, B. Kores Plesničar, M. Tomori, B. Zalar in S. Zihlerl (ur.), *Psihiatrija* (195-217) in (341-395). Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana.

[32] Kores Plesničar, B. (2011). Psihofarmakoterapija. V B. Kores Plesničar (ur.), *Duševno zdravje* (168-180). Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede.

[33] Kržič, A. (2014). *Zaključna naloga: Stranski učinki olanzapina pri zdravljenju shizofrenije*. Neobjavljeno gradivo.

[34] Leslie, D.L. in Rosenheck, R.A. (2004). Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1709-11.

[35] Levine, J. in Levine, I. (2009). *Shizofrenija za telebane*. Ljubljana: Pasadena.

[36] Lieberman, J.A. (2004). Managing Anticholinergic Side Effects. *Journal of clinical psychiatry*, 6(2), 20-23.

[37] Lieberman, J. A., Stroup, S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J. in Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.

[38] Malekshahi, T., Tioleco, N., Ahmed, N., Campbell, A.N. in Haller, D. (2015). Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *Journal of substance abuse treatment*, 48(1), 8-12.

[39] Meier, U. in Gressner, A.M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*, 50(9), 1511-25.

[40] Melnik, T., Garcia Soares, B., dos Santos Puga, M. E. in Atallah, A. N. (2010). Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Medical Journal*, 128(3), 141-66.

[41] Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2013). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

[42] Miller, D. in Pharm, D. (2004). Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Journal of clinical psychiatry*, 6(2), 3-7.

[43] Morrison, A. P., Hutton, P., Shiers, D. in Turkington, D. (2012). Antipsychotics: is it time to introduce patient choice?. *The British Journal of Psychiatry*, 201, 83–84

[44] Mortimer A. M., (2007). Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191, 7-14.

[45] Nasrallah, H.A. in Tandon, R. (2002). Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(13), 12-20.

[46] Paikkatt, B., Singh, A.R., Singh, P.K. in Jahan, M. (2012). Efficacy of yoga therapy on subjective well-being and basic living skills of patients having chronic schizophrenia. *Industrial psychiatry journal*, 21(2), 109-14.

[47] Pan, P.Y., Lee, M.S., Yeh, C.B. (2015). The efficacy and safety of once-daily quetiapine extended release in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics: an open-label study in Chinese population. *BMC psychiatry*, 15(1).

[48] Patel, V., Cohen, A., Thara, R. in Gureje, O. (2006). Is the outcome of schizophrenia really better in developing countries?. *Revista brasileira de psiquiatria*, 28(2), 149-152.

[49] Peuskens, J. in Link, C. G. (1997). A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 265-273. Pridobljeno marca 2015 na <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1997.tb10162.x/abstract>

[50] Piróg-Balcerzak, A., Habrat, B. in Mierzejewski, P. (2015). Misuse and abuse of quetiapine. *Psychiatria polska*, 49(1), 81-93.

[51] Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pridobljeno julija 2015 na <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-005076.pdf&dir=smpc>

[52] Pringshein, T. in Gorman, D. (2012). Second-generation antipsychotics for the treatment of disruptive behaviour disorders in children: a systematic review. *Canadian journal of psychiatry*, 57(12), 722-7.

[53] Rao, N.P., Varambally, S. in Gangadhar, B.N. (2013). Yoga school of thought and psychiatry: Therapeutic potential. *Indian journal of psychiatry*, 55(2), 145-9.

[54] Reeves, R.R. in Burke, R.S. (2014). Abuse of combinations of gabapentin and quetiapine. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(5).

[55] Riedel, M., Müller, N., Spellmann, I., Engel, R.R., Musil, R., Valdevit, R., Dehning, S., Douhet, A., Cerovecki, A., Strassnig, M. in Möller, H.J. (2007b). Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(7), 402-12.

[56] Riedel, M., Müller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Severus, E. in Möller, H.J. (2007). Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(2), 219-235.

[57] Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Engel, R.R., Kleindienst, N., Müller, N. in Möller, H.J. (2007a). Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(6), 360-70.

[58] Small, J. G., Hirsch, S. R., Arvanitis, L. A., Miller, B. G. in Link, C. G. (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia; A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Archives of general psychiatry*, 54(6), 549-557.

[59] Soeiro de Souza, M.G., Dias, V.V., Missio, G., Balanza-Martinez, V., Valiengo, L., Carvalho, A.F. in Moreno, R.A. (2015). Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), 643-652.

[60] Suttajit, S., Srisurapanont, M., Xia, J., Maneeton, B. in Maneeton, N. (2013). Quetiapine versus typical antipsychotics medications for schizophrenia. *The cochrane database of systematic reviews*. Pridobljeno marca 2015 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728667>

[61] Štuhec, M., Petrica, D. in Toni, J. (2012). Strošek in učinkovitost zdravljenja shizofrenije z atipičnimi antipsihotiki v Sloveniji: raziskava stroškovne učinkovitosti. *Zdravstveno varstvo*, 52, 27-38.

[62] Tasndor, R. (2004). Quetiapine has a direct effect on the negative symptoms of schizophrenia. *Human psychopharmacology*, 19(8), 559-63.

[63] Velligan, D.I., Newcomer, J., Pultz, J., Csernansky, J., Hoff, A.L., Mahurin, R. in Miller, A.L. (2002). Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?. *Schizophrenia research*, 53(3), 239-48.

[64] World Health Organization (2014). *Schizophrenia*. pridobljeno decembra 2014 na <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>

[65] Zilker, T. (2014). [Acute intoxication in adults - what you should know]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 139(1-2), 31-46.