

2014

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
STRANSKI UČINKI OLANZAPINA PRI ZDRAVLJENJU
SHIZOFRENIJE

KRŽIČ

ANJA KRŽIČ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Stranski učinki olanzapina pri zdravljenju shizofrenije
(Adverse effects of olanzapine in schizophrenia treatment)

Ime in priimek: Anja Kržič

Študijski program: Biopsihologija

Mentor:izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2014

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Anja KRŽIČ

Naslov zaključne naloge: Stranski učinki olanzapina pri zdravljenju shizofrenije

Kraj: Koper

Leto: 2014

Število listov: 70

Število slik: 13

Število tabel: 3

Število referenc: 63

Mentor:izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: shizofrenija, olanzapin, stranski učinki, povečanje telesne teže, hiperglikemija, kognitivno vedenjska terapija

Izveček: Shizofrenija je kronična duševna motnja, za katero so značilni pozitivni simptomi, kot so blodnje, halucinacije in motnje mišljenja; negativni simptomi, kot so izguba motivacije in umik iz socialnega okolja; kognitivni simptomi, kot so težave s pozornostjo in spominom. Shizofrenija ima genetske komponente, ki posameznika naredijo bolj ranljivega za razvoj bolezni. Bolezen je tesno povezana z dopaminergičnim sistemom osrednjega živčnega sistema. Povečano sproščanje dopamina v mezolimbicni poti povzroča pozitivne simptome shizofrenije, zmanjšano delovanje v mezokortikalni poti pa negativne simptome. Pozitivne in negativne simptome zdravimo z klasičnimi in atipičnimi antipsihotiki. Cilji naloge so pregledati koristi in tveganja zdravljenja z olanzapinom in navesti alternative farmakološkemu zdravljenju. Olanzapin je atipični antipsihotik. Ima visoko afiniteto za serotoninske 5-HT_{2A} receptorje, dopaminske D₂ in D₄, vse muskarinske receptorje in histaminske H₁ receptorje. Olanzapin učinkovito zdravi simptome shizofrenije, vendar ima številne stranske (neželene) učinke. Med najbolj pogoste spadajo povečanje telesne teže, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperprolaktinemija in somnolenca. Najbolj zaskrbljujoča neželena učinka sta povišanje telesne teže in hiperglikemija, saj lahko vodita v nastanek diabetesa tipa II. Kognitivna vedenjska terapija je najbolj pogosta oblika nefarmakološkega zdravljenja. Poleg nje sta učinkoviti tudi družinska terapija in terapija kognitivnega izboljšanja. V zadnjih letih se kot način zdravljenja uporablja tudi joga, ki s telesno vadbo in meditacijo potrjeno izboljša simptome shizofrenije.

Key words documentation

Name and SURNAME: Anja KRŽIČ

Title of the final project paper: Adverse effects of olanzapine in schizophrenia treatment

Place: Koper

Year: 2014

Number of pages: 70

Number of figures: 13

Number of tables: 3

Number of references: 63

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: schizophrenia, olanzapine, adverse effects, gain weight, hyperglycemia, cognitive behavioral therapy

Abstract: Schizophrenia is a chronic mental disorder, which is characterized by positive symptoms such as delusions, hallucinations and thought disorders; negative symptoms, such as loss of motivation and withdrawal from the social environment; cognitive symptoms such as problems with attention and memory. Schizophrenia has a genetic component, which make an individual more vulnerable to disease development. The disease is closely associated with dopaminergic system of the central nervous system. The increased release of dopamine in the mesolimbic pathway causes the positive symptoms of schizophrenia and reduced activity in the mesocortical pathways causes negative symptoms. Schizophrenia is treated with conventional and atypical antipsychotics. The objectives of this analysis are to review the benefits and risks of treatment with olanzapine, and to indicate alternative pharmacological treatment. Olanzapine is an atypical antipsychotic. It has high affinity for serotonin 5-HT_{2A} receptors, dopamine D₂ and D₄, all muscarinic receptors, and histamine H₁ receptors. Olanzapine is effective in treatment of schizophrenia symptoms, but it has many adverse effects. Among the most common include weight gain, hyperglycemia, hyperlipidemia, hiperprolactinemia and somnolence. The most worrying adverse effect is weight gain and hyperglycemia, which may lead to the development of type II diabetes. Cognitive behavioural therapy is the most common form of non-pharmacological treatment. Family therapy and cognitive enhancement therapy are also effective. In recent years yoga is also used as a method of treatment. Yoga with physical exercise and meditation improve schizophrenia symptoms.

Kazalo vsebine

1 UVOD.....	- 1 -
2 SHIZOFRENIJA	- 3 -
2.1 Tipi shizofrenije	- 4 -
2.2 Simptomi shizofrenije.....	- 5 -
2.2.1 Pozitivni simptomi	- 5 -
2.2.3 Kognitivni simptomi	- 6 -
2.3 Diagnoza	- 7 -
2.4 Etiologija shizofrenije.....	- 8 -
2.4.1 Spremembe v shizofrenih možganih	- 9 -
2.4.2 Interakcija genetskih, razvojnih in okoljskih dejavnikov.....	- 11 -
2.4.3 Nevroanatomske in nevrokemične osnove shizofrenije	- 13 -
3 ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE.....	- 16 -
3.1 Farmakološko zdravljenje.....	- 17 -
3.2 Klasični in atipični antipsihotiki	- 19 -
3.2.1 Klasični antipsihotiki.....	- 20 -
3.2.2 Atipični antipsihotiki.....	- 21 -
3.2.3 Mehanizmi delovanja antipsihotikov	- 22 -
3.2.4 Učinki antipsihotikov na vedenje	- 26 -
3.2.5 Učinki antipsihotikov na specifična območja v živčnem sistemu.....	- 27 -
3.2.6 Absorpcija, distribucija, metabolizem in izločanje antipsihotikov	- 28 -
3.3 Faze farmakološkega zdravljenja	- 28 -
3.3.1 Akutna faza zdravljenja.....	- 29 -
3.3.2 Faza stabilizacije	- 30 -
3.3.3 Faza vzdrževalnega zdravljenja	- 30 -
3.4 Nefarmakološko zdravljenje	- 31 -
3.5 Uporaba antipsihotikov v Sloveniji	- 32 -
4 OLANZAPIN	- 34 -
4.1 Farmakološke lastnosti	- 34 -
4.1.1 Farmakodinamika	- 34 -
4.1.2 Farmakokinetika	- 37 -

4.2 Terapevtska uporaba	- 37 -
4.2.1 Lestvice ocenjevanja psihopatologije	- 38 -
4.2.2 Učinki na splošno psihopatologijo	- 38 -
4.2.3 Učinki na pozitivna simptome	- 40 -
4.2.4 Učinki na negativne simptome	- 41 -
4.2.5 Učinki na kognitivne funkcije	- 41 -
4.2.6 Učinki na agresivne simptome	- 42 -
4.2.7 Učinki na simptome depresije	- 43 -
4.3 Stranski učinki	- 43 -
4.3.1 Povečanje telesne teže	- 46 -
4.3.3 Hiperprolaktinemija	- 50 -
4.3.4 Hiperlipidemija (hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija)	- 50 -
4.3.5 Hiperglikemija	- 51 -
4.3.2 Somnolenca	- 52 -
5 KAKO IZBOLJŠATI IZIDE ZDRAVLJENJA SHIZOFRENIJE	- 53 -
6 SKLEPI	- 57 -
7 LITERATURA	- 59 -

Kazalo slik

<i>Slika 1</i> Razlike med spoloma v letih pri pojavu bolezni (povzeto po Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2005).....	- 3 -
<i>Slika 2</i> Razlike v velikosti ventriklov zaradi razvoja shizofrenije pri enojajčnih dvojčkih (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	- 9 -
<i>Slika 3</i> Hipokampalne celice pri ljudeh s shizofrenijo in zdravih ljudeh (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).	- 10 -
<i>Slika 4</i> Hiperfrontalnost pri reševanju Wisconsinovega testa sortiranja kart (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).	- 11 -
<i>Slika 5</i> Tveganje za pojav shizofrenije med sorodniki s shizofrenim posameznikom (povzeto po Gottesman, 1991, po Nestler, Hyman in Malenka, 2009).	- 12 -
<i>Slika 6</i> Število hospitaliziranih bolnikov med leti 1900 in 1975 v psihiatričnih bolnišnicah v ZDA (povzeto po Bassuk in Gerson, 1987, po Meyer in Quenzer, 2005)	- 17 -
<i>Slika 7</i> Fenotiazinsko jedro in sorodne spojine (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	- 18 -
<i>Slika 8</i> Zakon tretjin (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).	- 19 -
<i>Slika 9</i> Korelacija med vezavo antipsihotikov na dopaminske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	- 23 -
<i>Slika 10</i> Korelacija med vezavo antipsihotikov naserotoninske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	- 23 -
<i>Slika 11</i> Najbolj pogosto predpisani antipsihotiki v Sloveniji (povzeto po IVZ, 2009; IVZ, 2010b; IVZ, 2011; IVZ, 2012; IVZ, 2014).	- 33 -
<i>Slika 12</i> Kemična struktura olanzapina (povzeto po Baldessarini in Tarazi, 2005).....	- 34 -
<i>Slika 13</i> Mehanizmi, ki povzročajo povečanje telesne teže in inzulinsko rezistenco pri jemanju atipičnih antipsihotikov (povzeto po Volpato, Zugno in Quevedo, 2013).	- 48 -

1 UVOD

Shizofrenija je kronična duševna motnja, za katero so značilne motnje mišljenja, ki vplivajo na zaznavanje in občutek lastne osebnosti (World Health Organization [WHO], 2014a). Lahko vodi v oslajeno delovanje na delovnem mestu, šoli, na področju starševstva, samooskrbe, samostojnega življenja in medosebnih odnosov. Je tudi veliko ekonomsko breme zaradi stroškov hospitalizacije, zdravljenja in rehabilitacije ter zmanjšane produktivnosti (National Institute of Mental Health [NIMH], 2009). Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije ima shizofrenijo več kot 24 milijonov ljudi (WHO, 2014b).

Odkritje kloropromazina v zgodnjih 50 letih prejšnjega stoletja in klopazina v poznih 60, predstavljata dva mejnika v farmakoterapiji shizofrenije (Miyamoto, Miyake, Jarskog, Fleischhacker in Lieberman, 2012). Tako dandanes zdravljenje shizofrenije temelji na predpisovanju antipsihotikov, ki ne pozdravijo vseh simptomov shizofrenije, hkrati pa imajo številne stranske, neželene učinke. S tem se odpira vprašanje kdaj je smiselno oceniti razmerje med koristnostjo in tveganjem pri uporabi teh zdravil.

Že Paracelsus (1493-1541) je zapisal: "Vse je strup in nič ni neškodljivo, samo odmerek loči zdravilo od strupa." Tako se zdi, da so bili tudi stranski učinki antipsihotikov mnogokrat podcenjeni. Nekateri študije navajajo, da so povečan volumen možganskih ventriklov in druge nepravilnosti v možganih pri shizofrenih bolnikih posledica antipsihotikov in ne shizofrenije same (Moncrieff in Leo, 2010 po Morrison, Hutton, Shiers in Turkington, 2012). Obstajajo tudi dokazi, da so antipsihotiki povezani z povečanim tveganjem za nenadno srčno smrt (Ray, Chung, Murray, Hall in Stein, 2009 po Morrison idr., 2012) in da je povečana smrtnost, opažena pri ljudeh z diagnozo shizofrenije, posledica zdravljenja z antipsihotiki (Weinmann, Read in Aderhold, 2009 po Morrison idr., 2012). Veliko študij je tudi dokazalo vpliv antipsihotikov na povečanje telesne teže in tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa II (Lieberman idr., 2005; Weston-Green, Huang in Deng, 2011).

Po drugi strani pa so nedavne študije pokazale, da je klinična učinkovitost antipsihotikov pri ljudeh s psihotičnimi motnjami ni tako velika, kot se je sprva zdelo. Antipsihotiki v primerjavi s placebom bolje zdravijo simptome shizofrenije, vendar ta napredek ni tako boljši od placebo učinka, kot so sprva mislili (Leucht, Arbter, Engel, Kissling in Davis, 2009a). Le 17-22% bolnikom pa se je stanje bistveno izboljšalo zaradi jemanja antipsihotikov in ne zaradi placebo učinka ali naravnega izboljšanja (Leucht, Kane, Etschel, Kissling, Hamann in Engel, 2006 po Morrison idr., 2012).

Tako se zdi, da je zdravilna moč antipsihotikov mnogokrat precenjena, medtem ko so stranski učinki podcenjeni, za kar je lahko dokaz tudi velik odstotek bolnikov, ki ne upoštevajo predpisanega zdravljenja in zaradi slabega počutja po jemanju antipsihotikov prenehajo z jemanjem zdravil (Morrison idr., 2012). Harrow, Jobe in Faull (2012) so se v 20 let trajajoči raziskavi osredotočili na vprašanje ali vsi bolniki s shizofrenijo potrebujejo zdravljenje z

antipsihotiki nepretrgoma vse življenje. Ugotovili so, da imajo nekateri bolniki s shizofrenijo, ki že dolgo časa ne prejemajo antipsihotikov, boljšo prognozo, so manj tesnobni, imajo boljše kognitivne sposobnosti, so manj občutljivi za psihozo, njihova obdobja okrevanja pa so daljša. daljša.

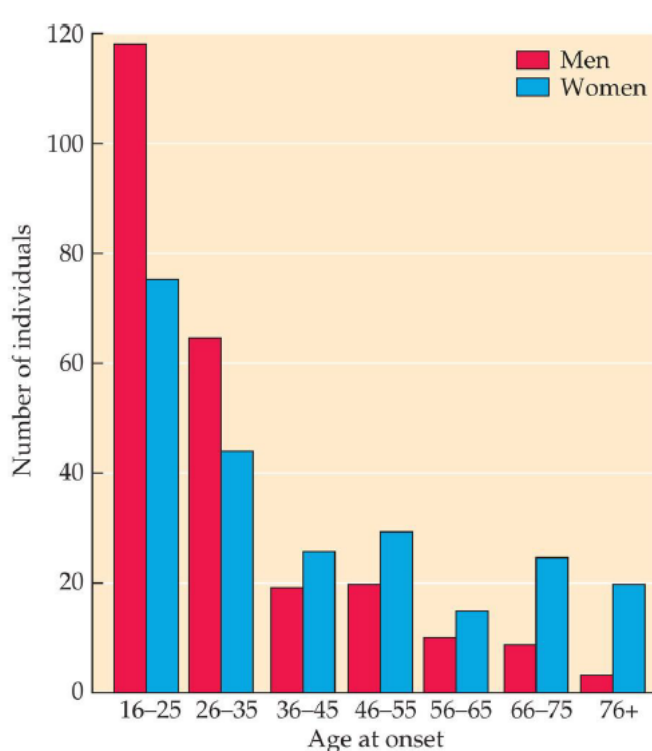
V zaključni nalogi se bomo osredotočili na atipični antipsihotik olanzapin, ki je tretji najbolj predpisan antipsihotik v Sloveniji (Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije [IVZ], 2014). Povezan je s številnimi stranskimi učinki, med najbolj pogostimi pa so pridobivanje telesne teže, hiperglikemija in možnost razvoja sladkorne bolezni tipa II ter zvišane vrednosti prolaktina in lipidov v krvi.

Namen zaključne naloge je vpogled v probleme pri zdravljenju shizofrenije in stranske učinke, s katerimi se morajo bolniki spopadati. Cilji naloge so ugotoviti, katere so koristi zdravljenja z olanzapinom in jih primerjati z drugimi klasičnimi in atipičnimi antipsihotiki ter kateri so najpogostejši stranski učinki olanzapina in zakaj do njih pride. Prav tako je cilj naloge presoditi ali koristi zdravljenja z olanzapinom pretehtajo tveganja tega zdravila ter poiskati alternative farmakološkemu zdravljenju.

2 SHIZOFRENIJA

Beseda shizo v grščini pomeni razcepljen, razdvojen, beseda freno pa misli, mentalne funkcije. Beseda shizofrenija torej označuje razcepljene misli in mentalne funkcije, potrebno pa je poudariti, da shizofrenija ni disociativna osebnostna motnja (Drevenšek, 2013). Shizofrenija je kronična in huda motnja v delovanju možganov, pri kateri bolniki slišijo glasove, verjamejo, da jim ljudje lahko berejo misli in jim hočejo škodovati. Zaradi tega so lahko izjemno vzdraženi in se umikajo iz družbe. Bolniki s shizofrenijo pogosto govorijo nesmiselno, prav tako lahko več ur sedijo brez premikanja in govorjenja. Bolniki s shizofrenijo imajo pogosto težave na delovnem mestu, v šoli, na področju starševstva, pri socialnih odnosih, samostojnem življenju in celo pri oskrbi osnovnih vsakodnevnih potreb (NIMH, 2009).

Simptomi shizofrenije se najpogosteje pojavijo v poznih najstniških letih ali v zgodnjih dvajsetih letih. Zaradi zgodnjega pojava motnja prizadene posameznikova zelo pomembna leta življenja; čas šolanja, iskanja zaposlitve, iskanja partnerja in ustvarjanja družine. Epidemiološke študije kažejo, da shizofrenija v enaki meri prizadene moške in ženske, obstaja pa razlika pri času pojava bolezni, kar je razvidno na siki 2.1 (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 1 Razlike med spoloma v letih pri pojavu bolezni (povzeto po Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2005).

Howard in sodelavci (Howard idr., 1993 po Meyer in Quenzer, 2005) so ugotovili, da je med 470 pacienti največje stopnja pojavnosti shizofrenije v zgodnji odraslosti med 16 in 25 letom, pri obeh spolih (slika 1). Pri moških pojavljanje bolezni z starostjo upada. Pri ženskah pa je

nastop bolezni do 36 leta manjši, kot pri moških. Po tem času pa se pri več ženskah kot moških pojavi prva epizoda shizofrenije in ta razlika se stopnjuje s starostjo.

2.1 Tipi shizofrenije

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

V letu 2013 je izšel priročnik DSM – V, kjer je izloženo 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).

Prejšnji izvod pripomočka DSM-IV (APA, 1994) pa razlikuje pet tipov shizofrenije:

- *Paranoidna shizofrenija*: prisotne so blodnje in slušne halucinacije, niso pa prisotni znaki neorganiziranega govora, katatoničnega vedenja in čustvene otopelosti. Blodnje so običajni preganjalne ali grandiozne narave.
- *Neorganizirana shizofrenija* (po MKB-10 hebefrenijska): prisotne so motnje mišljenja, neorganiziran govor in čustvena otopelost.
- *Katatonična shizofrenija*: značilne so motnje motorike, vse od hiperkinezije do stuporja in katepsije (bolnik se ne giblje, lahko pa kdo drug oblikuje njegove ude v poljubne položaje, v katerih bolnik vzdrži zelo dolgo)
- *Nediferencialna shizofrenija*: prisotni so psihotični simptomi, vendar niso značilni ne za paranoidni, neorganiziran ali katatonski tip shizofrenije.
- *Rezidualna shizofrenija*: epizode shizofrenije so že bile prisotne, pozitivni psihotični simptomi so v ozadju, prevladujejo pa nekateri negativni simptomi, kot so čustvena otopelost, pomanjkanje volje in osiromašenost govora.

MKB-10 (WHO, 1992) opredeljuje dva dodatna podtipa:

- *Postshizofrena depresija*: prisotni so depresivni simptomi po končani epizodi shizofrenije, ko so nekateri simptomi shizofrenije na nizki ravni lahko še vedno prisotni.
- *Enostavna shizofrenija*: počasen in postopen razvoj, ki traja vsaj eno leto, predvsem negativnih simptomov shizofrenije, brez predhodnih tipičnih shizofrenih znakov.

2.2 Simptomi shizofrenije

Simptome shizofrenije delimo v tri glavne skupine: pozitivni simptomi, negativni simptomi in kognitivni simptomi.

2.2.1 Pozitivni simptomi

Med pozitivne simptome uvrščamo psihotična vedenja, ki pri zdravem človeku niso del normalnega delovanja. Pozitivni simptomi so lahko prisotni ali pa tudi ne. Lahko so tako hudi, da bolnik povsem izgubi stik z realnostjo (NIMH, 2009). Med pozitivne simptome štejemo:

- *Halucinacije* so zmotne zaznave, brez resničnih dražljajev, objektov ali občutkov (Švab, 2001). Najbolj pogoste so slušne halucinacije, ko bolnik sliši glasove. Ti glasovi lahko govorijo bolniku o njegovem vedenju, mu ukazujejo ali ga opozarjajo na nevarnost. Včasih je glasov več in se pogovarjajo med seboj (NIMH, 2009). Poleg slušnih halucinacij lahko bolniki doživljajo tudi vidne halucinacije, ko vidijo ljudi ali predmete, ki jih ni, halucinacije vonja in telesne halucinacije. Pri halucinacijah telesnih občutkov bolniki doživljajo najrazličnejše občutke, kot npr. mučenje, dotikanje, spolne občutke, porod, popadke, občutke raznih sprememb na okončinah in notranjih organih. Bolnik si jih razlaga, kot da neke zunanje sile vplivajo nanj z aparati, obsevanjem in na druge načine (Žvan, 1999).
- *Blodnje* so pogost pojav pri shizofreniji. Gre za lažna prepričanja, ki jim bolniki s shizofrenijo verjamejo, tudi če jim je dokazano, da njihova prepričanja niso resnična in logična (NIMH, 2009). Najbolj pogoste so preganjalne in nanašalne blodnje. Bolniki doživljajo, da so se vsi zarotili proti njim, da se dogodki dogajajo zaradi njih, da jih zasledujejo, jim prisluškujejo, zastrupljajo in ogrožajo na druge možne načine. Poleg teh blodenj pa se pojavljajo tudi ljubosumnostne, veličinske, religiozno – mistične, depresivne in erotične (Žvan, 1999).
- *Motnje mišljenja*, neobičajni ali nefunkcionalni načini razmišljanja (NIMH, 2009). Bolnika nenadoma preplavijo različne misli in miselne povezave, zaradi kateri se težko zbere in dokonča zadano nalogo (Švab, 2001). Pogosto se pojavljajo miselne zapore, ko se bolniku, pri polni zavesti, miselni tok nenadoma ustavi ter je šele po določenem času sposoben nadaljevati z govorom (NIMH, 2009). Pojavljajo se tudi miselne disociiranosti pri katerih je normalen miselni tok razrahljan, med mislimi ni logične povezave in gre bolj za asociacije po podobnosti in sozvočju. V primeru, če je bolnikovo govorjenje brez kakršne koli logične povezave, nerazumljivo in bizarno pojav imenujemo besedna solata (Žvan, 1999).
- *Motnje gibanja* so nenormalne spremembe gibanja telesa. Sem spadajo katatonski znaki, ki so značilni predvsem za katatonsko obliko shizofrenije. Žvan (1999, str. 183)

katatonijo definira kot »stanje psihomotorične napetosti, uporablja pa se za označevanje reduciranih ali pojačanih psihomotoričnih fenomenov«. Pri psihomotorični hipokineziji gre za psihomotorično okornost in upočasnjenost. Najbolj skrajna oblika motorične zavrnosti je stupor ali akinezija, ko bolnik zavzame nek položaj in se nič ali skoraj nič ne premika, ne govori in se ne odziva na dražljaje, ne sprejema hrane in tekočine. V nasprotnem primeru pa predstavlja psihomotorična hiperkinezija stanje hude psihomotorične vzburjenosti ali katatonskega nemira, ko bolnik izvaja nesmiselne, nesmotrne in brezciljne gibe (Žvan, 1999).

2.2.2 Negativni simptomi

Negativni simptomi so simptomi pomakanja normalnih izkustev in odzivov. Te simptome težje prepoznamo in uvrstimo med simptome shizofrenije ter jih pogosto lahko zamešamo za depresivne ali druge motnje čustvovanja (NIMH, 2009). Negativni simptomi se odražajo v upadu delovanja, bolniki manj govorijo, čustveni odziv je umirjen, pogosto izgubijo motivacijo in se umaknejo iz socialnega okolja. Med negativne simptome spadajo:

- *Motnje čustvovanja* kot so depresivna ali evforična stanja. Pogosta je tudi prevelika občutljivost in razdražljivost ali pa čustvena plitvost. Pri hujših oblikah bolezni lahko opazimo čustveno otopelost, ko je bolnik nesposoben raznolikih čustvenih reakcij, ki so značilne za zdravega človeka, je brezvoljen, izgubi zanimanje za okolico in se odtuja, zanemarija ter socialno propada (Žvab, 1999).
- *Motnje hotenja* opazimo pri večini bolnikov s shizofrenijo, kot so brezvoljnost, umik in počasnost, redkeje pa lahko pride do katatonskih znakov in mutizma (Švab, 2001).
- »Med glavne značilnosti bolezni sodijo tudi *depersonalizacijski fenomeni*. Gre za občutke hujše lastne spremenjenosti« (Žvan, 1999, str. 182). To se kaže na več načinov, lahko občutijo konkretno spreminjanje svojega telesa, maličenje svojih udov, lahko se ne spoznajo več na običajne opravke ali celo imajo občutek, da ne obstajajo več, da so mrtvi. Včasih govorijo, da so druga oseba ali je v njih več oseb (Švab, 2001; Žvan, 1999).

2.2.3 Kognitivni simptomi

Kognitivni simptomi so komaj opazni. Tako kot negativni simptomi, je tudi kognitivne težko prepoznati kot del motnje. Pogosto jih odkrijejo šele, ko izvedejo dodatne teste. Med kognitivne simptome uvrščamo težave z opravljenimi sposobnostmi, ko bolniki niso sposobni razumeti informacij in jih uporabljati za sprejemanje odločitev. Težave imajo s pozornostjo in delovnim spominom. Kognitivni simptomi pogosto otežujejo normalno življenje, povzročijo lahko veliko čustveno stisko (NIMH, 2009).

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, 2005).

V Sloveniji postavljamo diagnozo na podlagi Mednarodne klasifikacije bolezni MKB-10. Ta shizofrenijo obravnava v poglavju F20. Za diagnozo morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji (WHO, 1992):

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

- a) miselni odmev, 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 neustreznost čustveni odziv (mora biti jasno, da ni posledica depresije ali zdravlil).

Pri diagnosticiranju je potrebno biti previden v primeru, da bolnik izpolnjuje tudi kriterije za manično ali depresivno epizodo. Takrat morajo biti zgoraj naštetih simptomi vidni, 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):

- 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 so prisotne blodnje ali halucinacije v obdobju 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).

Potrebno je poudariti pomembnost zgodnje diagnoze shizofrenije, saj zgodnje odkritje in zdravljenje simptomov shizofrenije izboljša izid zdravljenja bolezni in s tem zmanjša stroške v zdravstvenem sistemu (Francey idr., 2010).

2.4 Etiologija shizofrenije

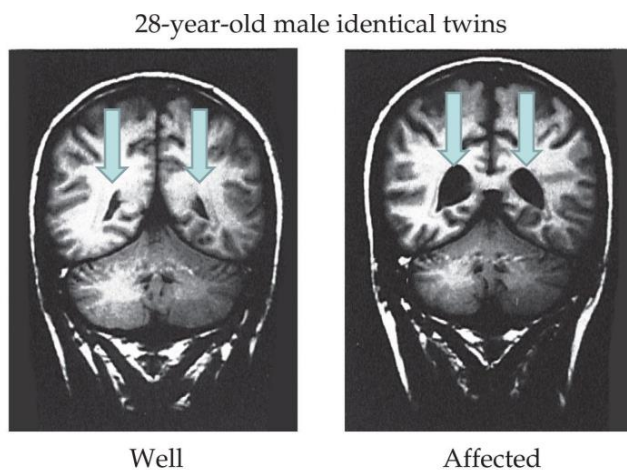
Raziskovalci iz različnih področji so uporabili različne strategije za odkritje vzrokov shizofrenije. Cilj je razviti integriran pristop k psihopatologiji, upoštevajoč anatomske, nevrokemične in funkcionalne dejavnike. Shizofrenija je razumljena kot motnja z genetskimi komponentami, zaradi katerih je posameznik bolj občutljiv na določene okoljske dejavnike kot povprečna oseba (Meyer in Quenzer, 2005).

2.4.1 Spremembe v shizofrenih možganih

2.4.1.1 Strukturne spremembe

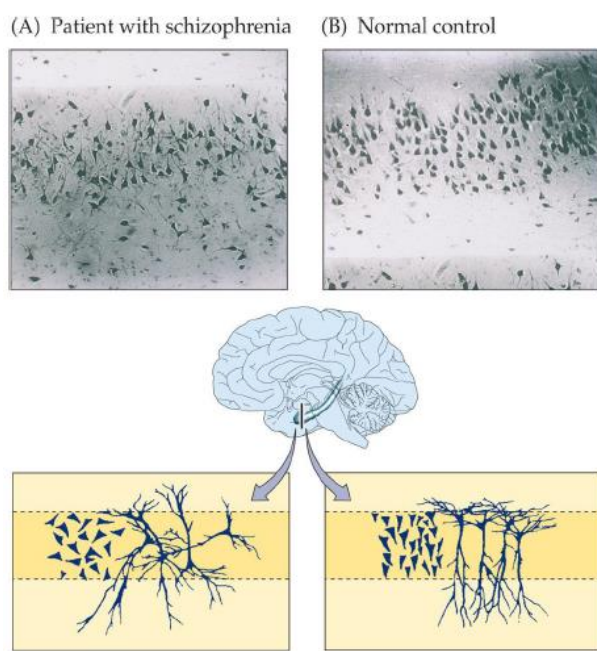
S pomočjo tehnik slikanja možganov, kot so računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI) so znanstveniki dokazali spremembe strukture v možganih bolnikov s shizofrenijo. Številne študije kažejo na atrofijo možganov in povečanje ventriklov, ki sledi zmanjšanju celic. Zmanjšan je tudi volumen bazalnih ganglijev, temporalnega režnja in številnih limbičnih struktur, kot je hipokampus. Spremembe temporalnega režnja in hipokampusa pri ljudeh s kronično shizofrenijo so najbolj konsistentno odkritje z magnetno resonančnim slikanjem (Meyer in Quenzer, 2005).

Na sliki 2.2 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 Razlike v velikosti ventriklov zaradi razvoja shizofrenije pri enojajčnih dvojčkih (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

Študije so pokazale, da so celice hipokampusa pri ljudeh s shizofrenijo bolj neorganizirane, kot pri zdravih ljudeh. Iz slike 3 je razvidno, da so celice hipokampusa pri kontrolni skupini razporejene organizirano in v isti smeri, medtem ko so pri bolnikih s shizofrenijo obrnjene v različne smeri in neorganizirano razporejene. Pri zdravih ljudeh so dendriti usmerjeni in rastejo naravnost, pri ljudeh s shizofrenijo pa je njihova rast neorganizirana v vse smeri.



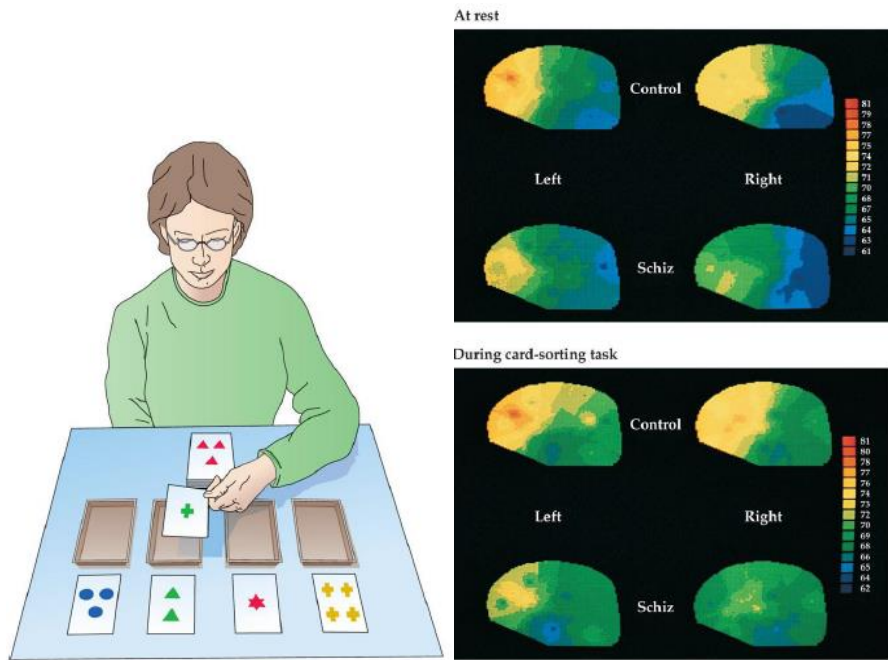
Slika 3 Hipokampalne celice pri ljudeh s shizofrenijo in zdravih ljudeh (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

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).

Hipokampus in bazalni gangliji bi lahko bili povezani z spominskimi nepravilnostmi in slabimi kognitivnimi sposobnostmi pri posameznikih s shizofrenijo (Meyer in Quenzer, 2005).

2.4.1.2 Funkcionalne spremembe

Poleg strukturnih sprememb se pojavijo tudi funkcionalne spremembe pri posameznikih s shizofrenijo, ki jih zdravi posamezniki nimajo. Najbolj konsistentna sprememba je upad funkcionalnosti prefrontalnega korteksa, čemur rečemo hipofrontalnost. PET in SPECT študije so pokazale manjše povečanje možganskega pretoka krvi v prednjem možganskem režnju (frontalni korteks) pri pacientih s shizofrenijo, kot pri zdravih ljudeh, medtem ko so reševali strateške naloge in naloge načrtovanja, kot na primer test sortiranja kart Wisconsin. Test sortiranja kart in aktivnost prefrontalnega režnja je razvidna na sliki 4. Zmanjšan pretok krvi je povezan z manjšo porabo glukoze, ki je dober pokazatelj aktivnosti možganskih celic (Meyer in Quenzer, 2005). Na sliki lahko vidimo, da je v kontrolni skupini prednji možganski režnjaj 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 z shizofreniki, ki imajo oslABLJENE kognitivne funkcije.



Slika 4 Hiperfrontalnost pri reševanju Wisconsinovega testa sortiranja kart (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

Slika 4 kaže, da je frontalni režanj manj aktiven pri pacientu s shizofrenijo v primerjavi z njegovim neshizofrenim dvojčkom pri reševanju testa sortiranja kart Wisconsin.

2.4.1.3 Psihofiziološke nepravilnosti

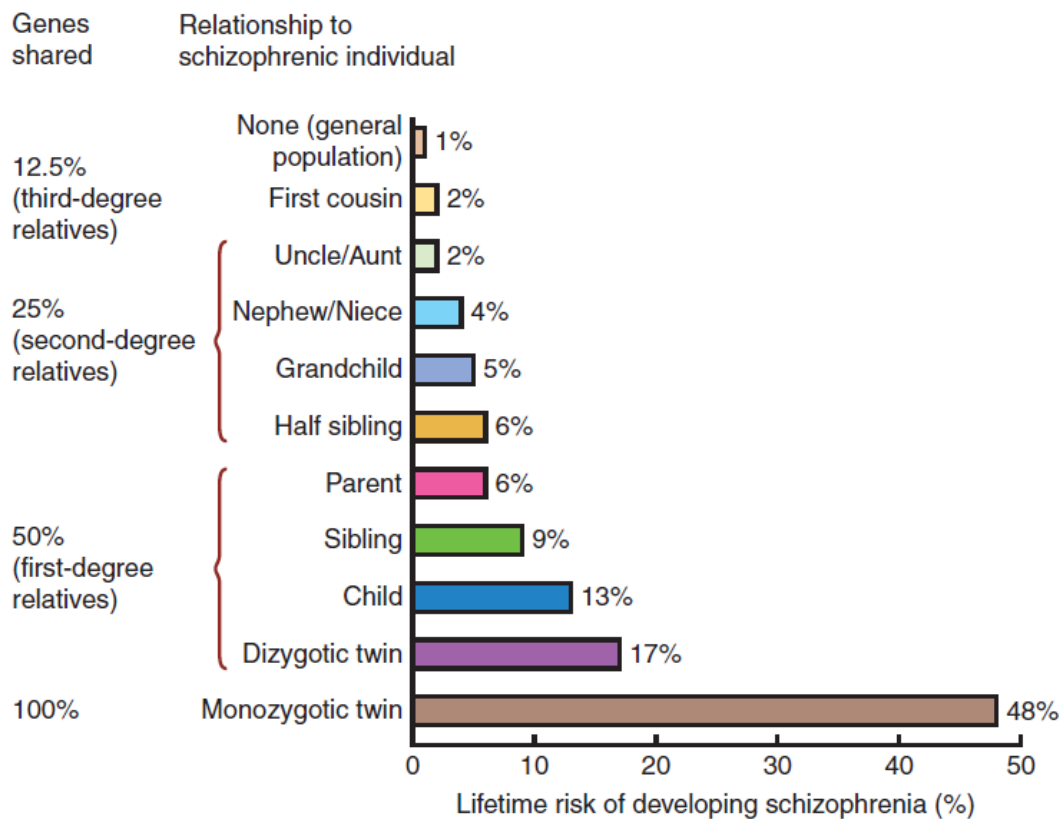
Večina pacientov s shizofrenijo kaže nefunkcionalnost očesnega gibanja, kot je sposobnost vizualno slediti zvezno premikajočim predmetom. Ko je njihova glava pri miru, z očmi ne morejo zvezno slediti nihanju nihala. Ker pa je ta nesposobnost sledenja nihanju prisotna tudi pri mnogih sorodnikih shizofrenikov, so genetske raziskave ugotovile, da je okvarjen gen za premikanje oči verjetno podedovan skupaj z geni, ki opredeljujejo shizofrenijo (Meyer in Quenzer, 2005).

2.4.2 Interakcija genetskih, razvojnih in okoljskih dejavnikov

2.4.2.1 Genetski dejavniki

Dednost ima velik vpliv na razvoj shizofrenije. Študije dvojčkov in posvojitev kažejo, da je shizofrenija lahko posledica skupnih genov. Monozigotni dvojčki, katerih DNA sekvence so 100 % enake, imajo skoraj 50 % ujemanje s shizofrenijo. Dizigotni dvojčki, katerih DNA je približno 50 % identična, imajo 15% ujemanje. Torej več DNA sekvenc, ki si jih oseba deli z

obolelim za shizofrenijo pomeni večje tveganje za razvoj shizofrenije (Nestler, Hyman in Malenka, 2009).



Slika 5 Tveganje za pojav shizofrenije med sorodniki s shizofrenim posameznikom (povzeto po Gottesman, 1991, po Nestler, Hyman in Malenka, 2009).

Študije dvojčkov dobro pojasnjujejo genetski vpliv pri shizofreniji, vendar ne ločijo med genetskimi in okoljskimi vplivi. Študije ljudi s shizofrenijo, ki so posvojeni kmalu po rojstvu, kažejo razliko med okoljskimi in genskimi vplivi. Te študije so pokazale, da so za pojav shizofrenije posvojeni otroci bolj podobni svojim biološkim staršem kot posvojiteljem. Kljub temu, pa na shizofrenijo ne vplivajo samo geni. Za dvojčka v paru monozigotnih dvojčkov, je od 50 do 100-krat večje tveganje za pojav shizofrenije, če ima tudi drugi dvojček shizofrenijo. Kljub temu pa v 50 % drugi dvojček ne razvije shizofrenije, kar kaže na pomembno vlogo ne-genetskih vplivov (Nestler idr., 2009). Pri splošnem prebivalstvu je 1 % možnosti za razvoj shizofrenije.

Znanstveniki se trudijo odkriti specifičen gen, ki bi lahko napovedal pojavnost shizofrenije. Mutacije gena *DISC1* (Disrupted In Schizophrenia-1), ki so jih našli pri škotski družini, povečajo tveganje za nastanek shizofrenije. Gen kodira proteine, pomembne v nevralnem razvoju in se lahko poruši s kromosomsko translokacijo (Drevenšek 2013). Kljub tem najdbam pa ni zanesljivo, da mutacija *DISC1* povzroči shizofrenijo, verjetno gre bolj za epifenomen (Nestler idr., 2009).

2.4.2.2 Razvojne nepravilnosti

Veliko raziskovalcev verjame, da perinatalne razvojne nepravilnosti možganov skupaj z genetsko opredeljenostjo za pojav shizofrenije, vodijo v nastanek bolezni. Strukturne nepravilnosti v možganih ljudi s shizofrenijo so verjetno posledica motenj v procesu množenja in izgube celic, ki poteka v adolescenci. Keshevan idr. (1994, po Meyer in Quenzer, 2005) so odkrili pretirano zmanjšanje celic v prefrontalnem korteksu (povezano z negativnimi simptomi) in nezadostno celično zmanjšanje v nekaterih subkortikalnih strukturah (povezano s pozitivnimi simptomi) pogosteje pojavi v možganih oseb s shizofrenijo, kot pri zdravih posameznikih.

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, se v večji meri pojavljajo pri posameznikih s shizofrenijo. Okužbe z virusi (npr. ošpice) v drugem trimesečju povečajo možnost za nastanek shizofrenije pri otroku (Meyer in Quenzer, 2005).

2.4.2.3 Psihosocialna interakcija

K nastanku shizofrenije lahko prispevajo tudi zelo stresni življenjski dogodki in družinsko okolje v primeru, da je okolje disfunkcionalno, kritično in čustveno razburljivo ter so komunikacijski vzorci porušeni. Pomembno je tudi, kako dobro se posameznik sooča s stresom, ali uporablja tehnike obvladovanja stresa in strategije reševanja problemov (Meyer in Quenzer, 2005).

2.4.3 Nevroanatomske in nevrokemične osnove shizofrenije

Različni simptomi shizofrenije so verjetno posledica motenj v različnih možganskih predelih. Spremembe v mezolimbicni poti (iz ventralno tagmentalnega področja (VTA) do nucleus accumbens, amigdale in hipokampus) so povezane s pozitivnimi simptomi, medtem, ko negativne in kognitivne simptome povezujejo s spremembami v mezokortikalni poti (iz VTA do prefrontalnega korteksa) (Rang, Dale, Ritter, Flower in Henderson, 2012). Dopamin in glutamat sta glavna nevrottransmiterja, vključena v patogenezo shizofrenije.

2.4.3.1. Dopamin

Prvo dopaminsko teorijo za nastanek shizofrenije je predlagal Carlson na podlagi posrednih farmakoloških dokazov na ljudeh in poskusnih živalih. Amfetamin sprošča dopamin v

možganih in pri ljudeh lahko povzroči vedenjske sindrome podobne tistim v fazi akutne shizofrenije. Halucinacije so tudi stranski učinek L-dopa terapije pri Parkinsonovi bolezni. Pri živalih sproščanje dopamina povzroči poseben vzorec stereotipnega vedenja, ki spominja na ponavljajoče vedenje, ki je občasno vidno pri shizofrenih osebah. Močni antagonisti dopaminskih D₂ receptorjev, kot je bromokriptin, povzročajo podobne učinke na živalih, pri bolnikih pa poslabšajo simptome shizofrenije. Poleg tega lahko dopaminski antagonisti in zdravila, ki blokirajo nevronske shranjevanje dopamina (na primer reserpin) učinkovito obvladujejo pozitivne simptome shizofrenije (Rang idr., 2012).

Dopaminska hipoteza torej trdi, da se prevelika aktivnost dopamina kaže v pozitivnih simptomih, z zaviranjem dopaminskih D₂ receptorjev pa odpravimo simptome shizofrenije (Meyer in Quenzer, 2005).

Vloga dopamina pri shizofreniji je precej zapletena. Pozitivni simptomi naj bi bili posledica povečane aktivnosti mezolimbicne dopaminske poti, ki aktivira dopaminske D₂ receptorje. Medtem, ko naj bi negativni simptomi bili posledica zmanjšane aktivnosti v mezokortikalni dopaminski poti, kjer prevladujejo dopaminski D₁ receptorji (Rang idr., 2012). Tej hipotezi pravimo *hipoteza dopaminske neuravnoteženosti*, prvi pa so jo predlagali Davis in sodelavci (1991 po Meyer in Quenzer, 2005).

Obstaja močna povezava med učinkovitostjo antipsihotikov pri zmanjševanju pozitivnih simptomov in aktivnostjo pri blokadi dopaminskih D₂ receptorjev. Študije slik receptorjev so pokazale, da je klinična učinkovitost antipsihotikov dosežena, ko so dopaminski D₂ receptorji 80 % zasedeni. Poleg tega so raziskave možganskih slik razkrile povečano sproščanje dopamina v striatumu bolnikov s shizofrenijo. Terapevtsko je torej zaželeno, da zdravilo zavira dopaminski prenos v limbicnem sistemu in poveča dopaminski prenos v prefrontalnem korteksu (Rang idr., 2012).

2.4.3.2. Glutamat

Antagonisti NMDA receptorjev, kot so fenciklidin, ketamin in dizocilpin, lahko pri ljudeh povzročijo tako pozitivne kot negativne simptome, v nasprotju z amfetaminom, ki povzroči samo pozitivne simptome. Zato domnevajo, da je shizofrenija rezultat motenj glutamatnega sistema, ki se kaže kot zmanjšanje delovanja NMDA receptorjev. Čeprav je težko diagnosticirati shizofrenijo pri miših, pa transgene miši, pri katerih je zmanjšana ekspresija NMDA receptorjev, kažejo stereotipno vedenje in zmanjšanje socialne interakcije, ki spominjajo na shizofrenijo in se odzovejo na zdravljenje z antipsihotiki (Rang idr., 2012).

Glutamatni in GABAergični nevroni predstavljajo pomembno vlogo pri nadzoru nevronske aktivnosti v mezokortikalni in mezolimbicni poti. Zmanjšano delovanje NMDA receptorjev bi verjetno zmanjšalo raven aktivnosti mezokortikalnih dopaminskih nevronov. Posledica bi bila zmanjšano sproščanje dopamina v prefrontalnem korteksu in tako povečanje

negativnih simptomov shizofrenije. Po drugi strani pa zmanjšano delovanje verjetno poveča aktivnost v mezolimbicni dopaminski poti, morda zato, ker se na tej poti pomembni NMDA receptorji nahajajo na GABAergičnih internevronih. Tako bi povečano delovanje NMDA receptorjev povzročilo zmanjšano GABAergično zaviranje mezolimbicnih dopaminskih nevronov in tako povzročilo izboljšano sproščanje dopamina v limbicnih strukturah, kot so nucleus accumbens, kar bi privedlo do pozitivnih simptomov (Meyer in Quenzer, 2005).

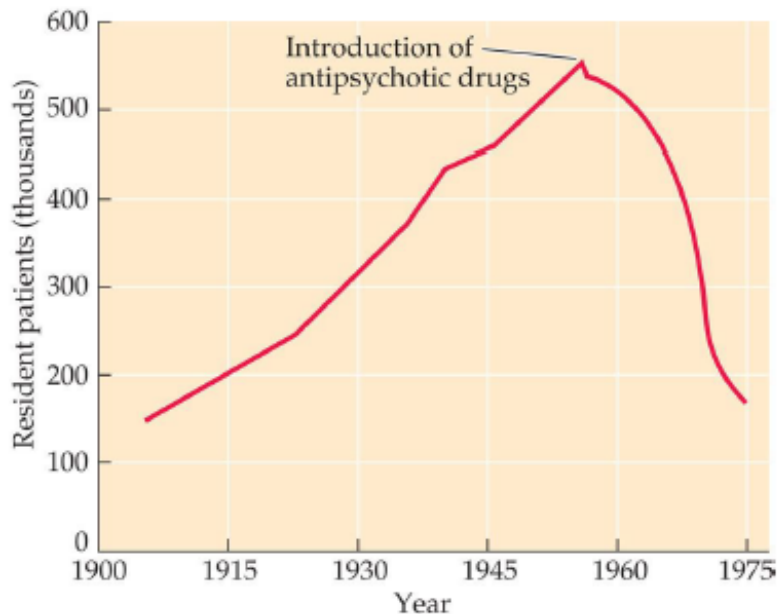
Simptomi shizofrenije so torej lahko posledica zmanjšane delovanja NMDA receptorjev, zato so poskušali razviti novo zdravilo, ki bi izboljšalo delovanje NMDA receptorjev, vendar tako, da ne povzročajo nevrotoksičnih učinkov. To bi lahko dosegli z aktiviranjem facilitatornih glicinskih mest na NMDA receptorjih s pomočjo antagonista ali z zvišanjem zunajcelične ravni glicina z zaviranjem GlyT1 transporterjev. AMPAkini so zdravila, ki izboljšajo delovanje glutamata na receptorjih AMPA z izboljšanjem nevrnske depolarizacije, ki lahko potencira odzive NMDA. Druge glutamatne poti, ki bi lahko sodelovale pri shizofreniji, so kortikostriatna, talamokortikalna, kortikotalamična in pot do možganskega debla (Rang idr., 2012).

3 ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE

Vzroke za nastanek shizofrenije najdemo v človekovi biološki, duševni in družbeni sferi, zato je tudi pri zdravljenju pomembno, da uporabimo pravo kombinacijo bioloških, psihoterapevtskih in socialno-terapevtskih metod (Žvan, 1999). Popolnoma shizofrenije ni mogoče pozdraviti, vsaj danes še ne poznamo načina za dokončno ozdravitev. Vendar pa lahko z zdravljenjem in rehabilitacijo odstranimo in omilimo znake bolezni, ter bolnikom omogočimo zadovoljivo kakovost življenja, s čim manjšim ponavljanjem psihotičnih faz (Švab, 2001; Žvan, 1999).

Najpomembnejše psihoterapevtske metode so kognitivno vedenjska terapija, družinska terapija in terapija kognitivnega izboljšanja, vse opisane v nadaljevanju. Socio-terapevtske metode se uporabljajo predvsem po prenehanju bolnišničnega zdravljenja. Socialni delavci skrbijo za ponovno socializacijo bolnika, mu pomagajo pri iskanju zaposlitve in premagovanju stigmatizacije. Skrbijo tudi, da bolnik upošteva predpisano zdravljenje, ob morebitnih znakih ponovnega pojava bolezni pa obvestijo zdravnika.

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, šok terapijo, ki je vključevala inzulinsko komatozno zdravljenje in elektrokonvulzivno zdravljenje ter operacije, kot je prefrontalna lobotomija (Meyer in Quenzer, 2005). Slika 3.1 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, 2005). Kloropromazin je zdravilna učinkovina, ki spada med fenotiazine in so jo prvotno uporabljali za izboljšanje kirurške anestezije, ker je bolnikom pred operacijo dal občutek pomirjenosti in zmanjšal občutljivost na okoljske dražljaje. Paraire in Sigwald (Swazey, 1974 po Baldessarini in Tarazi, 2005) sta v Parizu leta 1952 prva poskušala zdraviti duševne bolezni z kloropromazinom. Istega leta sta Delay in Deniker ugotovila, da ima kloropromazin blažilen učinek na številne psihotične motnje, vključno s shizofrenijo. Lehmann in Hanrahan sta leta 1954 poročala o začetku uporabe kloropromazina v ZDA za zdravljenje psihomotornega vzburjenja, maničnih stanj in shizofrenije (Swazey, 1974 po Baldessarini in Tarazi, 2005). Klinične študije so kmalu pokazale učinkovitost kloropromazina pri zdravljenju različnih tipov psihotičnih motenj (Baldessarini in Tarazi, 2005).



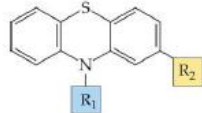


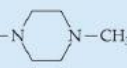
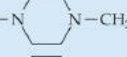
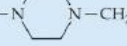
Slika 6 Število hospitaliziranih bolnikov med leti 1900 in 1975 v psihiatričnih bolnišnicah v ZDA (povzeto po Bassuk in Gerson, 1987, po Meyer in Quenzer, 2005)

3.1 Farmakološko zdravljenje

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje shizofrenije so antipsihotiki ali nevroleptiki. Izraz se navezuje na njihovo sposobnost, da selektivno zmanjšajo emocionalno in psihomotorično aktivnost (Meyer in Quenzer, 2005). Kot smo že omenili, se je moderna psihofarmakologija pričela z uporabo prvega nevroleptika kloropromazina. V naslednjih 15. letih so razvili številne druge antipsihotike, v 90. letih prejšnjega stoletja pa so osrednjo terapevtsko vlogo prevzeli atipični psihotiki druge generacija (Kores Plesničar, 2008).

Kloropromazin je bil prvi fenotiazin, ki je bil uporabljen v psihiatriji, vendar mnoge majhne spremembe v obliki zdravilne molekule povzročijo skupino podobnih spojin, ki se razlikujejo v učinku, klinični učinkovitosti in stranskih učinkih. Slik 7 prikazuje 3-obročje v jedru fenotiazina in variabilno stransko verigo. S spreminjanjem kemičnih skupin na radikalih R_1 in R_2 , je bilo ustvarjenih mnogo novih spojin, ki zagotavljajo razliko v njihovem delovanju in farmakokinetiki. Ta strukturno – aktivna povezava zagotavlja jasen dokaz, da molekularne spremembe spreminjajo sposobnost vezave receptorja na posebna, njim namenjena mesta v membrani celice (Meyer in Quenzer, 2005). Kot je razvidno na sliki 3.2, so fenotiazini razdeljeni v tri skupine. V alifatsko skupino spadata kloropromazin in triflorpromazin. Te spojine imajo relativno nizko moč delovanja, vendar so klinično učinkovite. Spojine z piperidinskim obročem, kot so tioridazin in mesoridazin povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov, verjetno zaradi povečane antimuskarinske aktivnosti, in imajo pomirjevalne učinke na srčno prevodnost in repolarizacijo. Številni fenotiazinski antipsihotiki

imajo piperazinsko skupino v stranski verigi, primer so spojine flufenazin, perfenazin in trifluopernazin. Večina teh spojin ima relativno nizko antimuskarinsko aktivnost, kar pomeni večjo verjetnost za ekstrapiramidne stranske učinke, vendar nižjo verjetnost za sedacijo in stranske učinke na avtonomni živčni sistem, kot je hipotenzija (Baldessarini in Tarazi, 2005).

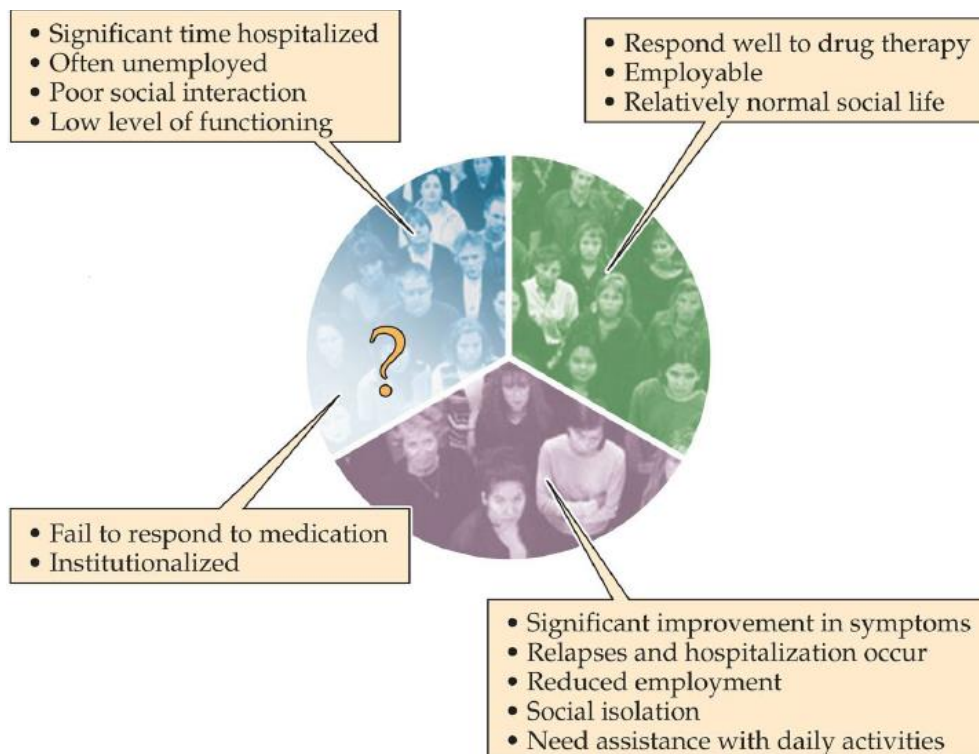
Phenothiazine nucleus	R ₁	R ₂
		
Aliphatic group		
Promazine (Prazine)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{H}$
Chlorpromazine (Thorazine)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
Trifluopromazine (Psyquil)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CF}_3$
Piperidine group		
Thioridazine (Melleril)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$-\text{SCH}_3$
Mesoridazine (Serentil)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{CH}_3 \end{matrix}$
Piperazine group		
Trifluoperazine (Stelazine)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CF}_3$
Perphenazine (Trilifon)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$-\text{Cl}$
Fluphenazine (Prolixene)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CF}_3$

Slika 7 Fenotiazinsko jedro in sorodne spojine (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

Tioksanteni imajo podobno kemično strukturo kot fenotiazini. Prav tako lahko imajo alifatsko ali piperazinsko stransko verigo. Analog kloropromazina med tioksanteni je klorprotiksen. Drugi triciklični antipsihotiki so benzepini, ki imajo 7-členski obroč. Sem spadata loksapin in klozapin. Spojine podobne loksapinu (klotapin, metiapin in drugi) imajo pomembno antidopaminsko aktivnost. Spojine podobne klozapinu (kvetiapin, olanzapin in drugi) poleg dopaminskih receptorjev, delujejo tudi na številne druge receptorje (adrenergične receptorje α_1 in α_2 , serotoninske 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, muskarinske holinergične, histaminske H₁ in druge). Odkritje klozapina je močno povečalo raziskave za odkritje bolj varnih anti-psihotično zdravil, z manjšo verjetnostjo ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Te raziskave so privedle do številnih novih atipičnih antipsihotikov, kot so olanzapine in kvetiapin, risperidon, ziprasidon ter aripiprazol (Baldessarini in Tarazi, 2005).

Čeprav antipsihotiki zmanjšajo simptome shizofrenije, krajša pa je tudi povprečna doba hospitalizacije, pa psihiatri pogosto govorijo o zakonu tretjin, ki je prikazan na sliki 2.03. 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 kaže pomembno izboljšanje simptomov, vendar lahko doživljajo ponovitve, ki od časa do časa zahtevajo hospitalizacijo.

Te posamezniki so lahko zaposleni, običajno za krajši delovni čas, lahko 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 vsakodnevnim napori. Ker veliko vedenjskih nenormalnosti ostane, 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, 2005).



Slika 8 Zakon tretjin (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

3.2 Klasični in atipični antipsihotiki

Podatke o zdravilih in zdravilnih učinkovinah, ki jih uporabljamo pri zdravljenju shizofrenije, najdemo v registru zdravil. Pod črko N¹ se nahajajo pripravki z delovanjem na živčevje, pod N05 psiholeptiki in v to spodskupino so uvrščeni antipsihotiki - N05A (IVZ, 2010a). V spodnji tabeli 1 so prikazane vse trenutno registrirane učinkovine antipsihotikov.

¹ Register zdravil republike Slovenije najden na povezavi: http://www.ivz.si/register/RZ_ATC.HTM

Tabela 1

*V Sloveniji registrirane učinkovine antipsihotikov***Tabela registriranih učinkovin antipsihotikov***Fenotiazini z alifatsko stransko verigo*

Levomepromazin

Promazin

Fenotiazini s piperazinovo strukturo

Flufenazin

Derivati butirofenona

Droperidol

Haloperidol

Derivati indola

Ziprazidon

Derivati tioksantena

Flupentiksol

Zuklopentiksol

Diazepini, oksazepini in tiazepini

Klozapin

Kvetiapin

Olanzapin

Benzamidi

Amisulprid

Sulpirid

Litij

Litij

Drugi antipsihotiki

Aripiprazol

Paliperidon

Risperidon

Antipsihotike delimo v različne skupine, osnovna delitev pa je v klasične/tipične ali antipsihotike prve generacije in v atipične ali antipsihotike druge generacije (Kores Plesničar, 2008).

3.2.1 Klasični antipsihotiki

Vsi klasični antipsihotiki delujejo prek blokade dopaminskih D₂ receptorjev v mezolimbični poti, s čimer zmanjšajo njeno prekomerno aktivnost in izboljšajo pozitivne simptome shizofrenije (Kores Plesničar, 2008). Imajo visoko afiniteto za D₂ receptorje in delujejo kot

popolni antagonisti teh receptorjev, povežemo pa jih s pojavljanjem ekstra piramidnih simptomov in hiperprolaktinemije (Miyamoto idr., 2012). Ekstrapiramidni stranski učinki (EPS) nastanejo zaradi blokade D_2 receptorjev v nigrostriatni poti, kadar je blokada dolgotrajna, se lahko razvije tardivna diskinezija. Blokada D_2 receptorjev v tuberoinfundibularni poti povzroča povišane plazemske koncentracije prolaktina. Z blokado muskarinskih holinergičnih receptorjev povzročajo moten vid, suha usta in kognitivne nepravilnosti. Blokirajo pa tudi α_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).

Na podlagi kemijske zgradbe lahko klasične antipsihotike delimo v tri skupine; butirofenoni (npr. haloperidol), fenotiazine (npr. klorpromazin) in heterogeno tretjo skupino (Miyamoto idr., 2012).

Antipsihotiki prve generacije zdravijo pozitivne simptome shizofrenije in zmanjšajo možnost ponovitve bolezni, kar je izboljšalo kliničen izid bolezni za mnoge paciente. Kljub temu pa se približno 30 % pacientov z akutnim poslabšanjem simptomov ne odzove na zdravljenje z klasičnimi antipsihotiki, ali pa je njihov odziv majhen, do 50 % pacientov pa se samo delno odzove na zdravljenje s temi antipsihotiki (Kores Plesničar, 2008).

3.2.2 Atipični antipsihotiki

Klozapin je antipsihotik druge generacije, za katera je bilo ugotovljeno, da je učinkovit antipsihotik, ki ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Dokazano je bilo tudi, da je klozapin boljši pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije, kot klorpromazin. Vendar pa je bil klozapin povezan tudi z večjim tveganjem za smrtonosno hematotoksičnost (agranulocitozo). Posledično so bili uvedeni atipični antipsihotiki, kot so risperidon, olanzapin, kvetiapin in ziprazidon, v prizadevanju, da bi zagotovili terapevtske koristi klozapina brez tveganja krvne diskrazije (Miyamoto idr., 2012). Atipične antipsihotike opredeljujemo kot take, ker v primerjavi s klasičnimi povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov in so učinkoviti v zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije (Kores Plesničar, 2008). Miyamoto, Duncan, Marx in Lieberman (2005) ugotavljajo, da je manjša pojavnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov glavna prednost atipičnih antipsihotikov, vendar pa je pri njih večja možnost za pridobivanje telesne teže, hiperglikemijo in dislipidemijo.

Farmakološke lastnosti atipičnih antipsihotikov so:

- Za razliko od klasičnih antipsihotikov, ki so antagonisti dopaminskih D_2 receptorjev, so atipični, agonisti tudi za serotoninske $5-HT_{2A}$ receptorje (Kores Plesničar, 2008). Vsak znan atipični in klasični antipsihotik ima določeno stopnjo antagonizna D_2 receptorjev. Nekatere študije so pokazale, da je potrebna 65 – 70 % zasedenost D_2

receptorjev za antipsihotični učinek in da več kot 80 % zasedenost D₂ receptorjev pomembno poveča možnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov (Miyamoto idr., 2012 po Remington in Kapur, 1999). Klasični antipsihotiki se vežejo na D₂ receptorje z visoko afiniteto, atipični pa z nižjo in iz njih lažje disocirajo (Kores Plesničar, 2008)

- Serotonin v nigrostriatni poti kontrolira sproščanje dopamina preko 5-HT_{2A} receptorjev, ki so na dopaminskih nevronih. Njihova stimulacija zavre sproščanje dopamina, blokada pa vzpodbudi. Antagonizem 5-HT_{2A} receptorjev prevlada nad antagonizmom D₂ receptorjev, kar se kaže v manj ekstrapiramidnih stranskih učinkih.
- V mezokortikalni poti je gostota 5-HT_{2A} receptorje zelo velika. Atipični antipsihotiki jih blokirajo, zato se poveča sproščanje dopamina, medtem ko je antagonizem D₂ receptorjev manj izražen. Povečano sproščanje dopamina v tej poti ublaži negativne simptome shizofrenije (Kores Plesničar, 2008).
- Primerljivo s klasičnimi antipsihotiki izboljšajo pozitivne simptome shizofrenije.

V zadnjem desetletju so bili novi antipsihotiki odobreni s strani ameriške Food and Drug Administration (FDA), ki v ZDA skrbi za odobritev novih zdravil. Ti antipsihotiki so paliperidon, asenapinom, iloperidon in lurasidon. Farmakologija teh zdravil pa je podobna ostalim atipičnim antipsihotikom, njihovo učinkovitost pa je še potrebno preučiti (Miyamoto idr., 2012).

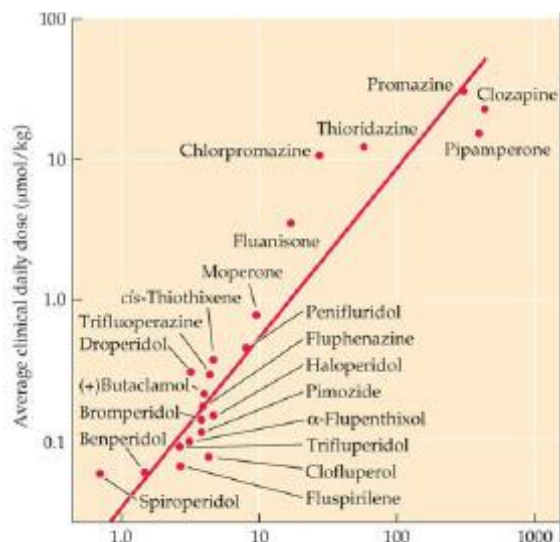
Miyamoto in sodelavci (2012) so primerjali učinkovitost klasičnih in atipičnih antipsihotikov za različne simptome shizofrenije. Ugotovili so, da na področju pozitivnih simptomov nobena raziskava ne poda zadostnih dokazov o boljši učinkovitosti kateregakoli zdravila. Na področju negativnih simptomov so nekatere raziskave (Leucht, Corves, Arbter, Engel, Li in Davis, 2009b; Lieberman idr., 2005) ugotovile boljšo učinkovitost atipičnih antipsihotikov. Na izboljšanje nepravilnosti na področju kognicije imata obe skupini antipsihotikov zanemarljive učinke. Ostaja velika potreba po bolj učinkovitem antipsihotiku, ki ga bolniki bolje prenašajo, in razvoju novejših zdravil, ki so farmakološko aktivni na novih tarčah, kar vpliva na različne simptome shizofrenije (Miyamoto idr., 2012).

3.2.3 Mehanizmi delovanja antipsihotikov

Antipsihotiki učinkujejo na številne nevrottransmitsorske 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 (Meyer in Quenzer, 2005).

Vezava na receptorje: Obstaja močna pozitivna korelacija med sposobnostjo antipsihotika, da izpodrine označen ligand na dopaminskem receptorju in povprečno klinično dnevno dozo, kar je prikazano na sliki 9. Slika prikazuje pozitivno korelacijo med vezavo antipsihotikov na

dopaminske receptorje in klinično učinkovitostjo. Radioaktivni ligandi (x-os) se vežejo na receptorje in spodrinejo živčne prenašalce.



Slika 9 Korelacija med vezavo antipsihotikov na dopaminske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005)

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, da so klinično učinkoviti. Čeprav se antipsihotiki vežejo tudi na druge nevtrtransmitsorske sisteme poleg dopaminski receptorjev, pa slika 10 kaže, da ni jasne povezave med klinično učinkovitostjo in vezavo na serotoninske receptorje. Tudi pri α – adrenergičnih in histaminskih receptorjih te povezave ni. Zato vezava na dopaminske receptorje kaže jasen mehanizem delovanja antipsihotikov (Meyer in Quenzer, 2005). Na sliki 10 ni vidne korelacije med vezavo antipsihotikov na serotoninske receptorje in klinično učinkovitostjo



Slika 10 Korelacija med vezavo antipsihotikov na serotoninske receptorje in klinično učinkovitostjo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005)

3.2.3.1 Dopaminska modulacija

Mehanizem delovanja antipsihotikov temelji na hipotezi, da shizofrenija vključuje porušeno ravnovesje nevrotansmitorjev v možganskem dopaminskem sistemu s povečano dopaminsko aktivnostjo v mezolimbicni poti in zmanjšanim dopaminskim signaliziranjem v mezokortikalni poti (Miyamoto idr., 2012).

Glede na ta model bo antagonizem D₂ receptorjev v mezolimbicni poti povzročil zmanjšanje dopaminske aktivnosti in psihotičnih simptomov. Dopaminski D₂ receptorji veljajo za glavni razlog terapevtskega učinka antipsihotikov, povezani pa so tudi s sprožitvijo ekstrapiramidalnih stranskih učinkov in povišanjem prolaktina. Vsi klinično odobreni antipsihotiki, ki so trenutno v uporabi, imajo nanomolarno afiniteto (že v majhnih koncentracijah kažejo delovanje) za D₂ receptorje in v celoti ali delno blokirajo delovanje dopamina. D₂ receptorji uravnavajo svoje delovanje z G-protein odvisno in neodvisno signalizacijo, lahko se torej vežejo na receptorje z G-proteinom ali na ionske kanale (Miyamoto idr., 2012).

PET in SPECT *in vivo* študije so potrdile pomembnost zasedenosti D₂ receptorja, kot napoved odziva antipsihotikov in stranskih učinkov. Take analize lahko predvidevajo klinično učinkovitost, ekstrapiramidne stranske učinke in klinično doziranje. Pri nekaterih antipsihotikih je potrebna vsaj 65 – 70 % zasedenost D₂ receptorjev za antipsihotični učinek, več kot 75 % zasedenost D₂ receptorjev pa pomembno poveča možnost ekstrapiramidnih simptomov. Terapevtske doze klopazina blokirajo od 40 do 50 % D₂ receptorjev, ter 70 do 90 % 5-HT_{2A} receptorjev v možganski skorji. Olanzapin in risperidon blokirata 80 do 100 % 5-HT_{2A} receptorjev v možganski skorji in 50 do 90 % D₂ receptorjev (Baldessarini in Tarazi, 2005). Kljub temu pa študije možganskih slik kažejo, da je velika razlika v zasedenosti D₂ receptorjev med pacienti, ki dobivajo enako dozo antipsihotika in znotraj istih posameznikov v različnem stanju (prva epizoda ali kronično) in v različni fazi (ponovitev ali poslabšanje) bolezni. Mejne vrednosti zato, čeprav so na splošno točne, niso vedno zanesljive v napovedovanju kliničnih dogodkov (Remington in Kapur, 1999 po Miyamoto idr., 2012).

Atipičnih antipsihotiki so sposobni področne selektivne vezave na dopaminsko kortiko - limbicno pot. Številne študije na živalih so pokazale prednostne učinke atipičnih antipsihotikov na dopaminske nevrone ventralno tagmentalnega področja, v primerjavi z področjem substance nigre (pars compacta). PET in SPECT študije so pri človeku pokazale specifičnost nekaterih atipičnih antipsihotikov za D₂ receptorje v kortiko – limbicnem področju. Vendar teh ugotovitev ni mogoče ponoviti z različnimi ligandi za različne atipične antipsihotike (Miyamoto idr., 2012).

Delni D₂ agonisti predstavljajo še en poskus dopaminske stabilizacije pri shizofreniji, brez stranskih učinkov, povezanih s popolnimi D₂ antagonisti. Te zdravila imajo manjšo intrinzično aktivnost (sposobnost agonista, da izzove učinek) na D₂ receptorjih kot popolni agonisti, kar jim omogoča, da delujejo kot agonisti ali antagonisti, odvisno od sinaptične

dopaminske vrednosti. Tak primer je aripiprazol, vendar ta deluje tudi na druge receptorje, ne samo D₂ receptorje (Miyamoto idr., 2012).

3.2.3.2 Serotoninska modulacija

Dopaminsko – serotoninska hipoteza pravi, da se atipsična zdravilna učinkovina smatra za atipsično, če zanjo velja velika afiniteta za 5-HT_{2A} receptorje v primerjavi z afiniteto do D₂ receptorjev, ki je pri njih manjša. 5-HT_{2A} antagonizem poveča dopaminergični tonus v nigrostriatnem sistemu in na ta način zmanjša tveganje za ekstrapiramidne stranske učinke. Tako lahko, vsaj v teoriji, s povečanjem dopaminskega in acetilholinskega tonusa v prefrontalnem korteksu (PFK) ali pa obeh, pozitivno vplivamo na negativne simptome in motnje kognitivne funkcije. Hipoteza velja za večino atipsičnih antipsihotikov, vključajoč asenapin, clozapin, iloperidon, olanzapin, paliperidone, perospirone, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon in zotepin. Izkazuje pa se, da obstajajo tudi izjeme, npr. amisulprid nima zaznane afinitete do 5-HT_{2A} receptorjev, aripiprazol in blonanserin pa imata višjo afiniteto za D₂ kot 5-HT_{2A} receptorje. Vseeno pa vse tri naštetе zdravilne učinkovine izkazujejo profil atipsičnega antipsihotika. Medtem, ko imata klorpromazin and loksapin znatno višjo afiniteto do 5-HT_{2A} kot do D₂ receptorjev in hkrati nimata profila atipsičnega antipsihotika. Delovanje je še bolj nejasno, če upoštevamo, da imata risperidon in olanzapin visoko afiniteto do 5-HT_{2A} receptorjev pri odmerkih, ki so manjši od potrebnih za antipsihotično delovanje, hkrati pa pri odmerkih višjih od terapevtskih in posledično maksimalno blokado 5-HT_{2A}, povečata verjetnost ESP. Tako lahko rečemo, da visoka afiniteta za 5-HT_{2A} doprinese k modulaciji sproščanja dopamina v striatumu in prefrontalnem korteksu, a obenem visoka zasedenost teh receptorjev ne more preprečiti ekstrapiramidnih stranskih učinkov v primeru, da je zasedenost D₂ receptorjev z dopaminom nad mejno vrednostjo za pojav ESP. Potemtakem lahko sklenemo, da dopaminsko – serotoninska hipoteza ne more ustrezno pojasniti atipsičnosti. Terapija s selektivnimi 5-HT_{2A} antagonisti hkrati pokaže, da samo 5-HT_{2A} antagonizem ne pojasni učinkovitosti atipsičnih antipsihotikov (Miyamoto idr., 2012).

Nekateri atipsični antipsihotiki so 5-HT_{2C}, 5-HT₆ in 5-HT₇ antagonisti, pa tudi 5-HT_{1A} agonisti. Aripiprazol, clozapin, perospiron, kvetiapin in ziprasidon poleg ostalih aktivnosti izkazujejo tudi delni agonizem 5-HT_{1A} receptorjev. Ta naj bi izboljšal negativne simptome in motnje kognitivne funkcije, prek olajšanega sproščanja dopamina v prefrontalnem korteksu. Hkrati pa 5-HT_{1A} agonisti posedujejo tudi antidepresivne in anksiolitične učinke (Miyamoto idr., 2012).

3.2.3.3 NMDA modulacija

V zadnjem času je v ospredju zanimanja glutamatergična hipoteza shizofrenije. Postavili so jo na podlagi opazovanj učinkov fenciklidina (PCP) in ketamina, psihomimetičnih zdravil, ki povzročata motnje zaznavanja, blodnje in motnje mišljenja, ki se ne dajo razlikovati od znakov akutne shizofrenije. Obe zdravili sta nekompetitivna antagonist NMDA receptorjev, kar je vodilo v hipotezo, da je zmanjšan glutamaterični prenos v prefrontalnem korteksu osnova hipofrontalnosti. Hipotezo so poimenovali hipoglutamatergična. Pokazali so, da akutno zdravljenje z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, a ne klasičnimi antipsihotiki, ublaži posledice hipofunkcionalnosti na NMDA receptorjih. Primeri, ki zavrejo učinke PCP in ketamina so klopazipin in olanzapin, kar pa ne velja za haloperidol ali rakloprid. Nasprotno ima kronična aplikacija haloperidola enak učinek na zastrupitev s PCP in ketaminom. Tako lahko rečemo, da adaptacijske spremembe pri kroničnem zdravljenju s klasičnimi in atipičnimi antipsihotiki ublažijo učinke NMDA receptorskih antagonistov. Treba pa je poudariti, da noben atipični antipsihotik ne izkazuje direktne afinitete do NMDA receptorjev, zato so omenjeni mehanizmi še nepojasnjeni (Miyamoto idr., 2012).

3.2.3.4 Druge modulacije

Večina antipsihotikov vzajemno deluje z adrenergičnim, histaminergičnim in muskarinskim neurotransmitterskim sistemom, ter tudi z monoaminskimi transporterji. Interakcija teh receptorskih sistemov prispeva k številnim stranskim učinkom, nekateri podatki pa kažejo tudi na potencialno terapevtsko uporabo, kar pomeni, da bi ti receptorji lahko bili tarče novih zdravil za zdravljenje shizofrenije. Za primer vzemimo H_1 receptorje, ki jih antipsihotiki blokirajo, kar verjetno povzroči povišano telesno težo in utrujenost. Hkrati pa je lahko agonizem M_1 receptorjev ključen pri zdravljenju kognitivnih disfunkcij, kot tudi psihotičnih simptomov pri shizofreniji. Kljub temu, pa ne obstaja noben dokaz, ki bi zagotovil, da ima poleg D_2 receptorja še kakšen drug nevroreceptor pomembno vlogo pri terapevtski učinkovitosti (Miyamoto idr., 2012).

3.2.4 Učinki antipsihotikov na vedenje

Narejene so bile številne živalske študije, ki posnemajo različne vidike psihotičnih motenj in predvidevajo učinkovitost ter možne stranske učinke antipsihotikov. Tako so raziskovali povezavo med učinkovitostjo antipsihotikov in pogojenim izogibanjem, ki je bilo dokazano za številne antipsihotike, vendar ni nudila globljega vpogleda v klinične osnove učinkov antipsihotikov (Baldessarini in Tarazi, 2005). Raziskovali so tudi povezanost med antipsihotiki in motorično aktivnostjo. Skoraj vsi antipsihotiki, vključno z novejšimi,

zmanjšujejo spontano motorično aktivnost (Ellenbroek, 1993 po Baldessarini in Tarazi, 2005). 2005). Test latentne inhibicije na živalih, tretiranih z amfetamini (povzročajo simptome podobne shizofreniji) kažejo, da imajo shizofreni bolniki slabšo latentno inhibicijo, ki pa se ponovno vzpostavi z antipsihotiki. Negativni socialni in kognitivni simptomi shizofrenije, kot so socialni umik in izolacija, so posnemani s testoma socialne izolacije pri opicah na amfetaminu in socialnim umikom podgan, ki prejemajo fenciklidin (podobno kot amfetamin povzroča simptome podobne shizofreniji). V obeh modelih so se živali, ki so prejemale zdravila izogibale drugim živali. Ti socialni deficiti so se delno izboljšali po zdravljenju z novjšimi antipsihotiki (Baldessarini in Tarazi, 2005).

3.2.5 Učinki antipsihotikov na specifična območja v živčnem sistemu

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 Baldessarini in Tarazi, 2005).

3.2.5.1 Bazalni gangliji

Zaradi ekstrapiramidnih stranskih učinkov antipsihotikov je pomembno njihovo delovanje na bazalne ganglije, ki igrajo ključno vlogo pri kontroli drže in ekstrapiramidnih vidikih gibanja. Ugotovitev, da antipsihotiki večajo koncentracijo dopaminskih metabolitov v možganskih tkivih, hkrati pa spremenljivo delujejo na metabolizem drugih nevrotansmitorjev, je spodbudila hipotezo, da dopaminsko signaliziranje v sprednjih možganih sesalcev pripomore k nevrološkim in anti-psihotičnim učinkom antipsihotikov. Pomembnost dopamina so potrdile tudi histokemične študije, ki kažejo na prioriteto porazdelitev vlaken, ki vsebujejo dopamin, med sprednjimi možgani in bazalnimi ganglijami (Baldessarini in Tarazi, 2005).

3.2.5.2 Limbični sistem

Dopaminska hipoteza se osredotoča na mezolimbično in mezokortikalno pot, kot možni poti, kjer so uravnavani učinki antipsihotikov. Patofiziologija psihotičnih motenj, kot je shizofrenija, je bila dolgo osredotočena na dopaminsko funkcijo v limbičnem sistemu. Ugotovitev, da v limbičnem sistemu prevladujejo D₃ in D₄ dopaminski receptorji, je vzpodbudila raziskave za odkritje selektivnih inhibitorjev teh dveh receptorjev, ki bi lahko bili terapevtsko učinkoviti in imeli nizko tveganje za ekstrapiramidne simptome. Klozapin ima zmerno selektivnost za dopaminske D₄ receptorje, glede na ostale dopaminske receptorje.

D₄ receptorji, ki se v relativno nizkem številu nahajajo v kortikalnih in limbicnih strukturah možganov, se regulirajo po vnosu skoraj vseh atipičnih in tipičnih antipsihotikov. Ti receptorji lahko pripomorejo k kliničnem delovanju antipsihotikov, vendar se spojine, ki so D₄ selektivne, niso pokazale učinkovitosti pri zdravljenju shizofrenije (Tarazi idr., 2001 po Baldessarini in Tarazi, 2005).

Antipsihotiki pa, v nasprotju z njihovim učinkom na D₂ in D₄ receptorje, ne učinkujejo na D₃ dopaminske receptorje v sprednjih možganih pri podganah. Te najdbe kažejo, da D₃ receptorji ne igrajo ključne vloge pri delovanju antipsihotikov (Baldessarini in Tarazi, 2005).

3.2.6 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. Intramuskularni vnos je možen pri nekaterih zdravilih, kjer pacienti nočejo ali ne morejo vzeti zdravila oralno. Sproščanje zdravila v sistem je počasno in postopno, zato je uporaba antipsihotikov potrebna samo na vsake 4 do 6 tednov (Meyer in Quenzer, 2005).

Večina antipsihotikov se lahko veže na lipide, membrane ali proteine in se kopičijo v možganih, pljučih in drugih dobro prekravljenih tkivi. Vstopijo tudi v obtok plodu 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. Zaradi vezave na neaktivna mesta in počasnega metabolizma je razpolovni čas učinkovine od 11 do 58 ur, zato je vsak dan potrebna le ena doza. Dolg razpolovni čas tudi pojasni, zakaj se simptomi pojavljajo postopoma po končanem zdravljenju. Antipsihotiki se presnavljajo v oksidativnem procesu, ki ga uravnavajo jetrni izoencimi citokroma P450 ter glukuronidacijski procesi, sulfatacija in drugi konjugacijski procesi. Hidrofilni metaboliti antipsihotikov se izločajo skozi urin in deloma skozi žolč. Večina metabolitov antipsihotikov je biološko neaktivnih (Baldessarini in Tarazi, 2005).

3.3 Faze farmakološkega zdravljenja

Čimprejšnje prepoznavanje shizofrenije in takojšnje zdravljenje sta zelo pomembna za nadaljni potek bolezni.

Ker je shizofrenija kronična bolezen, ki prizadene vse vidike življenja obolelega, je pri zdravljenju potrebno postaviti vsaj tri cilje (APA, 2010):

- zmanjšanje ali odstranitev simptomov,
- povečanje kvalitete življenja in

- vzdrževanje izboljšanja stanja do največje možne mere.

3.3.1 Akutna faza zdravljenja

Cilji akutne faze zdravljenja so izboljšanje motenega vedenja, odpravljanje simptomov shizofrenije in drugih pridruženih simptomov, kot so agitacije in agresivnosti ter čimprejšnja vrnitev na optimalno raven funkcioniranja (APA, 2010). Ta faza običajno poteka v bolnišnici, kjer tudi opredelijo stresne dejavnike, vzpostavijo dobro sodelovanje z bolnikom in njegovimi bližnjimi ter naredijo terapevtski načrt. Da bi bila postavitev diagnoze čim bolj natančna, se izvedejo številni testi in pregledi, ki jih ponavljamo tekom zdravljenja (Kores Plesničar, 2008).

V tej fazi je potrebno nameniti pozornost samomorilskim nagnjenem in halucinacijam, ki bolniku ukazujejo (naj se poškoduje ali stori samomor), depresivnim stanjem ter agresivnemu vedenju, zaradi katerega bi bili lahko v nevarnosti tudi drugi (APA, 2010).

Zdravljenje akutne faze shizofrenije vedno poteka z antipsihotiki. V prvi fazi shizofrenije so prva izbira atipični antipsihotiki. Uporabljamo najnižje učinkovite odmerke antipsihotikov, saj se bolniki s prvo epizodo nanje pogosto ugodno odzovejo. Ker antipsihotiki potrebujejo nekaj časa do nastopa terapevtskega učinka, dozo večamo samo, če po skrbnem spremljanju ocenimo, da se je bolnik nanje slabo odzval ali pa se sploh ni. V primeru, da višanje odmerkov ni prineslo želenega učinka, zamenjamo antipsihotik. Pri bolnikih, ki imajo relaps, nadaljujemo z zdravljenjem tistega antipsihotika, na katerega se je predhodno dobro odzval. Atipične antipsihotike uporabljamo tudi pri bolnikih, ki so v preteklem zdravljenju imeli hude ekstrapiramidne stranske učinke (Kores Plesničar, 2008).

V akutni fazi zdravljenja antipsihotikom pogosto dodajamo druga zdravila. Benzodiazepini so koristni pri hudi nespečnosti, anksioznosti in nemiru. Pri sovražnosti in agresivnosti dodamo stabilizatorje razpoloženja in adrenergične antagoniste beta, pri depresivnih in obsesivno-kompulzivnih simptomih pa antidepresive. Pri nekaterih bolnikih z hudimi psihotičnimi simptomi, ki niso bili odzivni na zdravljenje z antipsihotiki, je potrebno zdravljenje z elektrokonvulzivno terapijo (APA, 2010).

Večina bolnikov s prvo epizodo shizofrenije bo imela tudi nadaljnje epizode, z vsako naslednjo je zdravstveno stanje praviloma slabše. Poleg tega bolniki umrejo 10 do 15 let pred zdravimi, 10 % jih potrebuje stalno pomoč, ena tretjina jih poskuša storiti samomor, naredi pa ga okoli 10 % shizofrenih bolnikov (Kores Plesničar, 2008).

3.3.2 Faza stabilizacije

V vzdrževalni oziroma stabilni fazi skušamo zmanjšati stres, nadzorovati simptome remisije, zagotoviti vzdrževanje bolnikove ravni funkcioniranja, spremljamo nezaželene učinke zdravil, zdravimo ponovne simptome ali relapse ter komorbidne bolezni (APA, 2010). Ozdravitev v kontekstu shizofrenije običajno ne pomeni, da se bolezen ne bo nikoli več pojavila, ampak dvig kvalitete življenja čim bolj podobno tisti pred boleznijo. Antipsihotiki zmanjšajo verjetnost relapsov v stabilni fazi za okoli 30 % letno. Vendar kljub temu mnogi bolniki doživijo relaps. Brez rednega vzdrževalnega zdravljenja bi v enem letu recidiv doživelo od 60 do 70 % bolnikov. Običajno poteka zdravljenje po prvi epizodi najmanj 2 leti, po drugi od 3 do 5 let, po tretji pa vse življenje. Bolnik potrebuje redne kontrole, spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja (Kores Plesničar, 2008).

V tej fazi bolnik prejema standardne priporočljive odmerke antipsihotikov, ki so bili učinkoviti v akutni fazi. Ves čas skrbimo, da so antipsihotiki terapevtsko učinkoviti in da imajo čim manj stranskih učinkov. Potrebno je poučevanje bolnikov in članov družine o poteku in izidih bolezni, dejavnikih, ki vplivajo na potek bolezni in zdravljenju. Prav tako je pomembna podpora iz skupnosti. Bolnik ne sme biti izpostavljen prevelikemu pritisku, hkrati pa je potrebno, da se vključuje v družbo in ohranja vsaj nekatere socialne odnose, ki mu dajejo občutek napredka in upanja (APA).

3.3.3 Faza vzdrževalnega zdravljenja

Cilji zdravljenja v tej fazi so kontrola nad boleznijo in simptomi, da pacient napreduje pri funkcioniranju in kvaliteti življenja. Ponovni nastop bolezni najbolje preprečujejo antipsihotiki, zato so potrebni tudi v fazi stabilizacije. Pomembno pa je redno spremljanje stranskih učinkov antipsihotikov, zaradi katerih lahko pacient preneha z zdravljenjem ter izobraževanje pacienta in njegove družine o znakih relapsa in kaj narediti, če se ti znaki pojavijo (APA, 2010).

V vzdrževalnem obdobju pogosto kombiniramo zdravila s psihosocialnimi postopki, ki dodatno izboljšajo izid zdravljenja. Najpogostejše so družinske intervence, rehabilitacijski programi v skupnosti, trening socialnih veščin in kognitivna terapija (Kores Plesničar, 2008).

Za uspešno obvladovanje bolezni je potrebno sodelovanje bolnika in njegovih svojcev ter širšega kadra strokovnih delavcev, vse od psihiatra, zdravstvenih in socialnih delavcev (Švab, 2001). 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).

Pacienti, ki po okrevanju nadaljujejo z jemanjem zdravil, imajo približno 55 % možnosti, da živijo v skupnosti 2 leti po tem, ko so zapustili bolnišnico. Na žalost pa zaradi nezaželenih

stranskih učinkov pacienti prenehajo z jemanjem zdravil, kar vodi v ponovni pojav bolezni (Meyer in Quenzer, 2005).

3.4 Nefarmakološko zdravljenje

Psihoterapija bi morala biti sestavni del vsakega terapevtskega prizadevanja pri shizofreniji. Igra pomembno vlogo pri bolnikovem nelahkem vračanju v socialno okolje in pri sprejetju zdravil ter soočanju s stranskimi učinki (Žvan, 1999).

Družinska terapija je dokazano uspešna pri terapiji shizofrenije. Dopolnjuje izobraževanje o bolezni ter samopomoč med svojci oseb s shizofrenijo z bolj diferencialnim terapevtskim pristopom. Prizadeva si za izboljšanje komunikacije v družini in reševanju medosebnih konfliktov (Švab, 2001).

Osebnostno terapijo (personal therapy) je razvil Hogarty skupaj s sodelavci (Hogarty idr., 1995 po Brus, Novakovic in Friedberg, 2012) in je zasnovana kot večletno zdravljenje s poudarkom na psiho-edukaciji in vedenjski terapiji. Od tradicionalne analitične terapije, ki se je osredotoča na zgodovinsko preiskavo bolnikovega razvoja, se osebnost razlikuje po tem, da se osredotoča na prepoznavanje trenutnih afektivnih stanj. Bolnik v osebni 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. Triletna študija (Hogarty idr., 1997 po Brus idr., 2012) je pokazala, da ima osebna terapija vpliv na doseganje dolgoročne socialne prilagoditve pri bolnikih, ki živijo z družino. Bolnikom, ki živijo samostojno pa poslabša njihovo učinkovitost, saj so anksiozni zaradi novi socialni vlog, ki jih terapija uči (Brus idr., 2012).

Kognitivno vedenjsko terapijo (KVT) je razvil Aaron Beck v 70 letih prejšnjega stoletja in se uporablja pri zdravljenju mnogih duševnih bolezni, tudi shizofrenije. Pri tej bolezni se KVT osredotoča na vedenjske strategije za izboljšavo socialnih veščin in veščin za samostojno življenje, upoštevanje navodil za jemanje zdravil in zmanjšanje negativnih simptomov. Tudi 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). 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 nagrajevati se za korake, ki vodijo v boljše zdravje in boljšo kakovost življenja (Švab, 2001). Številne raziskave (Turkington, Kingdon in Turner, 2002; Turkington, Kingdon, Rathod, Hammond, Pelton in Mahta, 2006; Malik, Kingdon, Pelton, Mahta in Turkington, 2009 po Brus idr., 2012) so pokazale, izboljšanje na področju uvida, depresije, negativnih simptomov, ponovitve bolezni in hospitalizacije po KVT.

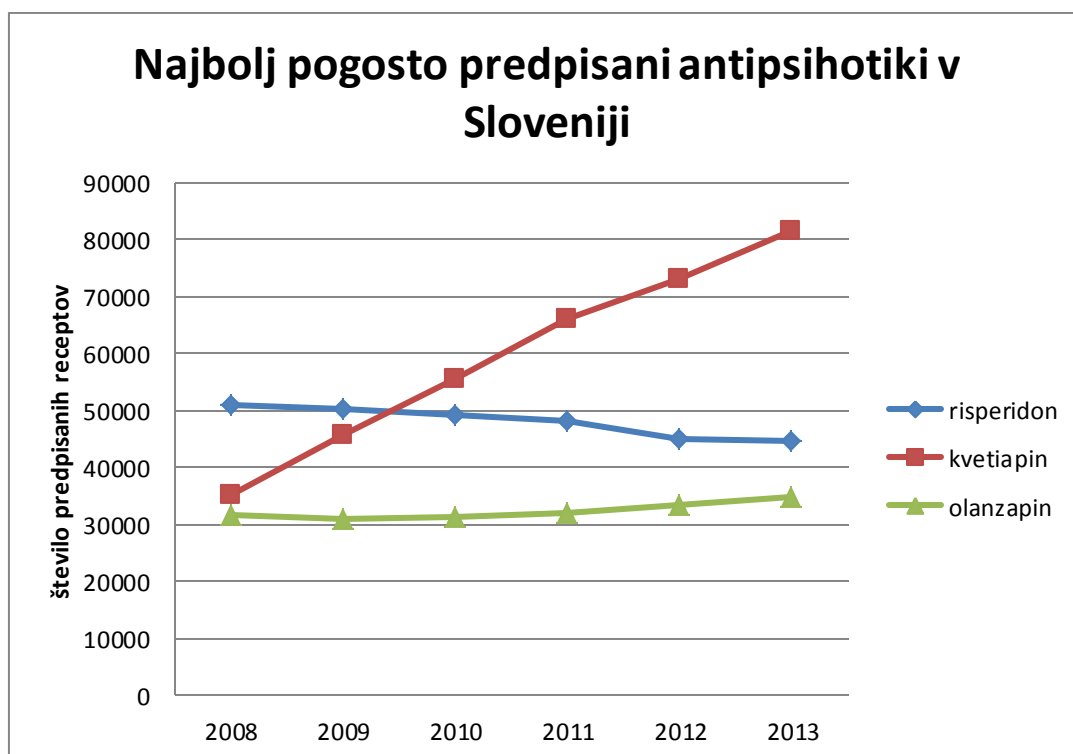
Najnovejši prispevek k psihoterapiji shizofrenije je **terapija kognitivnega izboljšanja**, ki sta jo razvila Hogarty in Flesher (Hogarty in Flesher, 1999 po Brus idr., 2012). Terapija kognitivnega izboljšanja se osredotoča na krepitev kognitivnih sposobnosti, ki so potrebne za socializacijo. Prizadeva si za spodbujanja socialno adaptivnih kognitivnih lastnosti, kot so iniciativa, spontanost, fleksibilnost in ocenjevanje konteksta v strukturiranih, vendar ne naučenih dejavnostih.

Analitska psihoterapija pri shizofreniji ni dokazano uspešna. Analiza je lahko celo škodljiva, saj lahko bolnika preobremenimo in sprožimo ponovitev bolezni (Švab, 2001).

Pri rehabilitaciji bolnika je pomembna tudi **socioterapija**, ki skrbi za socializacijo bolnika. Tudi v Sloveniji obstajajo rehabilitacijske službe, kjer so zaposleni večinoma socialni delavci, ki pomagajo bolnikom pri osamosvojitvi in stigmatizaciji (Švab, 2001).

3.5 Uporaba antipsihotikov v Sloveniji

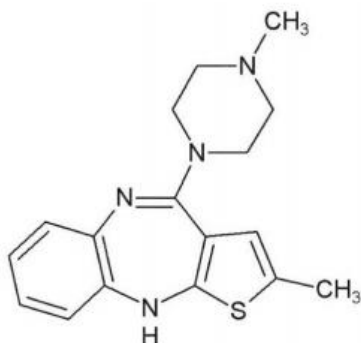
Slika 11 prikazuje porabo antipsihotikov v Sloveniji po letu 2008. Razvidno je, da je kvetiapin najbolj predpisan antipsihotik v Sloveniji, njegova uporaba pa strmo narašča. V letu 2013 je bilo izdanih 81600 receptov za kvetiapin (IVZ, 2014). Risperidon je drugi najbolj predpisan antipsihotik. Njegova uporaba je v zadnjih dveh letih nekoliko upadla. V letu 2013 je bilo izdanih 44600 receptov za risperidon (IVZ, 2014). Olanzapin je tretji najbolj pogosto predpisan antipsihotik. Njegova uporaba je v zadnjih dveh letih rahlo narasla in je v letu 2013 znašala 34700 predpisanih receptov (IVZ, 2014). V nadaljevanju se bomo osredotočili na uporabo olanzapina pri zdravljenju shizofrenije.



Slika 11 Najbolj pogosto predpisani antipsihotiki v Sloveniji (povzeto po IVZ, 2009; IVZ, 2010b; IVZ, 2011; IVZ, 2012; IVZ, 2014).

4 OLANZAPIN

Olanzapine je antipsihični antipsihotik, ki spada v razred thienobenzodiazepinov. Kemična struktura olanzapina je prikazana na sliki 4.1.



Slika 12 Kemična struktura olanzapina (povzeto po Baldessarini in Tarazi, 2005)

Olanzapin je rumen kristalni prah, ki je skoraj netopen v vodi (European Medicines Agency [EMA], n.d.).

V Sloveniji vsa dovoljena zdravila najdemo v registru zdravil. Po ATC klasifikaciji olanzapin spada v skupino N – Pripravki z delovanjem na živčevje. Naprej se razvršča pod N05 – psholeptike, N05A – antipsihotike in N05AH - diazepini, oksazepini in tiazepini, kjer najdemo vsa zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino olanzapin. Najdemo jih pod tržnimi imeni Olanzapin, CP Zalasta, Zapilux, Zolrix, CP Zypadhera in CP Zyprexa (IVZ, 2010).

4.1 Farmakološke lastnosti

4.1.1 Farmakodinamika

4.1.1.1 Vezava na receptorje

Receptorji so najpogostejše tarče molekule 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).

Glede na navedeni dve lastnosti so lahko zdravila, ki delujejo neposredno na receptorje, agonisti ali antagonist. *Agonisti* so snovi, ki imajo afiniteto do receptorskega mesta in intrizično aktivnost. *Antagonisti* so snovi, ki imajo afiniteto do receptorskega mesta, vendar

nimajo intrizične aktivnosti, kar pomeni, da po vezavi na receptor ne izzovejo učinka. Pomemben je tudi pojem inverznega antagonista. To so snovi, ki imajo afiniteto do receptorskega mesta in intrizično aktivnost, vendar je učinek, ki ga izzovejo z vezavo na receptor, obraten učinku agonista in ne enak učinku antagonista (Meyer in Quenzer, 2005).

Konstanta inhibicije (K_i) je koncentracija inhibitorja, ki je potrebna za zmanjšanje maksimalne hitrosti reakcije za polovico. Manjša kot je K_i , manjša doza zdravila je potrebna za zaviranje aktivnosti encimov ali receptorjev (Pharmacologyweekly, 2014). Konstanta inhibicije je merilo afinitete.

Olanzapin ima polireceptorsko delovanje, saj učinkuje na številne dopaminske, serotonininske, adrenergične, histaminske in muskarinske receptorje. Ima mezolimbčno in mezokortikalno aktivnost, kar je povezano z manjšim potencialom za ekstrapiramidne stranske učinke (Kores Plesničar, 2008). Olanzapin je zmeren D_2 antagonist, medtem ko pomembno bolj blokira serotonininske $5-HT_{2A}$ receptorje. Ravno ta šibka zasedenost D_2 receptorjev v povezavi z močnim $5-HT_{2A}$ antagonizmom se zdi, da prispeva k boljšim terapevtskim učinkom (Shelton, 2006). Mehanizmi delovanja olanzapina na receptorje ter njegova konstanta inhibicije so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2

Mehanizmi delovanja in konstanta inhibicije olanzapina na receptorje

Receptor	K_i(nM)²	mehanizem delovanja³
5-HT_{1A}	2282	Antagonist
5-HT_{1B}	584,5	Neznan
5-HT_{1D}	757	Neznan
5-HT_{1E}	2209	Neznan
5-HT_{2A}	2.4	Inverzni agonist. Lahko odgovoren za sedacijo.
5-HT_{2B}	11.9	Inverzni agonist/antagonist.
5-HT_{2C}	10.2	Inverzni agonist. Lahko odgovoren za povečan apetit pri jemanju olanzapina.
5-HT₃	202	Antagonist.
5-HT_{5A}	1212	Neznan
5-HT₆	8.07	Antagonist
5-HT₇	105.2	Antagonist
α_{1A}	112	Antagonist. Verjetno odgovoren za hipostatsko hipertenzijo.

² Vir: PDSP K_i database

³ Vir: Burton, Lazo in Parker, 2005

α_{1B}	263	Antagonist.
α_{2A}	314,05	Antagonist.
α_{2B}	81.8	Antagonist.
α_{2C}	28.9	Antagonist.
M_1	26	Antagonist. Odgovoren za antiholinergične učinke pri uporabi olanzapina.
M_2	63.5	Antagonist.
M_3	52.67	Antagonist. Verjetno igra vlogo pri diabetesu tipa 2.
M_4	17.33	Antagonist.
M_5	7.5	Antagonist.
D_1	70.33	Antagonist.
D_2	34.23	Antagonist. Odgovoren za terapevtsko učinkovitost na pozitivne simptome.
D_3	47	Antagonist.
D_4	14.33	Antagonist.
D_5	82	Antagonist.
H_1	2.19	Inverzni agonist.
H_2	44	Antagonist.
H_4	>10000	Antagonist.

Študije so pokazale, da ima olanzapin afiniteto za številne neurotransmitorske receptorje. Olanzapin reagira neselektivno z vsemi znanimi dopaminskimi receptorji, čeprav je njegova afiniteta za D_2 , D_3 in D_4 receptorje nekaj večja kot za D_1 in D_5 . Afiniteta za serotoninske receptorje je različna. Afiniteta je zelo velika za vse 5-HT₂ receptorje, posebej za 5-HT_{2A}, kjer K_i znaša 2.4 nM in 5-HT₆ receptorje. Olanzapin ima malo afiniteto za 5-HT₃ in 5-HT₇ receptorje, in nizko afiniteto za 5-HT_{1A} in 5-HT₄ receptorje. Visoko afiniteto ima tudi za vseh pet podtipov muskarinskih receptorjev, α_1 -adrenergične receptorje in H_1 histaminske receptorje. Olanzapine ima nizko afiniteto za α_2 -adrenergične receptorje, kar lahko vodi v manjše kardiovaskularne stranske učinke, kot pri klopazinu, ki ima visoko afiniteto za ta receptor. Olanzapin ima nizko afiniteto za številne druge receptorje, vključujoč glutamatne, opiatne, GABA in benzodiazepinske receptorje (Bymaster, Perry in Nelson, 1999 po Bhana, Foster, Olney in Plosker, 2001).

4.1.1.2 Stopnja vezave olanzapina pri in vivo študijah

SPECT in PET slikovne tehnike so bile uporabljene v številnih študijah za merjenje *in vivo* zasedenosti dopaminskih D₂ receptorjev v možganski skorji pri zdravih posameznikih ali pacientih z shizofrenijo. Nekatere PET in SPECT študije so ugotovile, da je zasedenost striatalnih dopaminskih D₂ receptorjev pri pacientih, zdravljenih z olanzapinom manjša, kot pri pacientih zdravljenih z risperidonom ali tipičnimi antipsihotiki (EMA, n.d.). Ta ugotovitev kaže, da olanzapin povzroča manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Druge študije pa so pokazale višjo, od 43 do 86 %, zasedenost striatalnih dopaminskih D₂ receptorjev (Kapur, Zipursky in Remington, 1999 po Bhana idr., 2001). Možna razlaga za to je, da sama zasedenost D₂ receptorjev še ne pomeni manjše nagnjenosti za ekstrapiramidne stranske učinke. Lahko je razlika zgolj v tem, da se antipsihotiki, ki lahko izzovejo te stranske učinke (risperidon, klorpromazin), vežejo bolj tesno na dopaminske D₂ receptorje, medtem ko se antipsihotiki, ki ekstrapiramidne stranske učinke na splošno ne izzovejo, vežejo bolj ohlapno (Bhana idr., 2001).

4.1.2 Farmakokinetika

Olanzapine se dobro absorbira, vendar se približno 40 % oralne doze zdravila metabolizira, preden pride v sistemski obtok. Plazemska koncentracija olanzapina doseže vrh v 6 urah po oralnem zaužitju, razpolovna doba pa variira med 20 in 54 urami (Baldessarini in Tarazi, 2005). Vezava olanzapina na plazemske beljakovine je okoli 93 % v razponu koncentracij od približno 7 do približno 1000 ng/mL. Olanzapin se veže predvsem na albumin in α_1 -acidne glikoproteine (EMA, n.d.).

Olanzapin se presnavlja v jetrih z oksidacijo in konjugacijo. Najpomembnejši encimi za presnovo olanzapina so UGT1A4, UGT2B10, citokroma CYP1A4 in CYP2D6 ter FMO. Glavni metabolit je N-10-glukuronid, ki ne prehaja skozi krvno – možgansko pregrado. Nastanejo tudi 4'-N-dimetil olanzapin, olanzapin N-oksidi in 2-hidroksi olanzapin, ki so manj aktivni in ne prispevajo h kliničnim učinkom olanzapina (Soderberg in Dahl, 2013). Približno 57 % olanzapina se izloči preko urina, 30 % z blatom (Baldessarini in Tarazi, 2005).

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 (APA, 2010).

Terapevtska učinkovitost olanzapina je bila preverjena v številnih študijah.

4.2.1 Lestvice ocenjevanja psihopatologije

Kriterij pri zdravljenju shizofrenije je izboljšanje simptomov. 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).

BPRS lestvico sta pred več kot 40 leti oblikovala Overall in Gorhman. 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).

BPRS, SANS, PANSS in CGI so osnovno orodje tudi pri študijah, ki preučujejo učinkovitost olanzapina za zdravljenje shizofrenije. Izboljšanje pri točkah lestvice (se odraža v zmanjšanju) je podano v obliki povprečne spremembe med izhodiščnimi točkami in končnimi točkami glede na zadnjo analizo (Bhana idr., 2001).

4.2.2 Učinki na splošno psihopatologijo

4.2.2.1 Primerjava s klasičnimi antipsihotiki

Bhana in sodelavci (2001 po Beasley idr., 1996; Beasley Jr idr., 1996; Beasley Jr idr., 1997) so primerjali rezultate raziskav, ki so ugotovljale učinkovitost olanzapina in ga primerjale z

tipičnim antipsihotikom haloperidolom. Rezultati raziskav so pokazali, da je olanzapin bolj učinkovit kot placebo in vsaj tako učinkovit kot haloperidol pri izboljšanju simptomov na različnih ocenjevalnih lestvicah. Dve študiji (Beasley idr., 1996; Beasley Jr idr., 1996 po Bhana idr., 2001) sta pokazali, da je optimalna doza olanzapina med 7.5 in 17.5 mg/dan. Pri tej dozi se je skupni BPRS rezultat zmanjšal za 21 do 36 %, kar je veliko bolje kot pri placebo skupini (0.5 do 8 %, $p < 0.05$). Poleg tega je olanzapin bil učinkovit pri pozitivnih in negativnih simptomih. Pomembna razlika med olanzapinom in placebom je bila opazna po 1 do 2 tednov zdravljenja, kar kaže na razmeroma hiter začetek delovanja. Pri eni od teh študij (Beasley Jr idr., 1997 po Bhana idr., 2001) je bila doza 7.5 mg/dan dokazana kot minimalna učinkovita doza. Pri primerjavah olanzapina in haloperidola, sta dve od teh študij pokazale podobno izboljšanje na BPRS lestvici pri pacientih, ki so prejeli od 7.5 do 17.5 mg olanzapina na dan (29 do 39 % izboljšanje) in pri pacientih, ki so prejeli 10 do 20 mg haloperidola na dan (30 do 31 % izboljšanje).

Tollefson in sodelavci (1997) so v študij pri olanzapinu ugotovili pomembno večje zmanjšanje, med začetnimi in končnimi točkami na BPRS lestvici, v primerjavi z haloperidolom (33 % proti 23 %, $p < 0.02$). Tudi pri PANSS skupnih in negativnih (ne pa pozitivnih) simptomih je bilo povprečno zmanjšanje pri olanzapinu pomembno večje kot pri haloperidolu. Izboljšanje pri BPRS skupnih in PANSS negativnih točkah je bilo pomembno večje pri 4 do 6 tednu zdravljenja z olanzapinom ($p \leq 0.05$). Tudi odzivne dobe ($\geq 40\%$ zmanjšanje začetnih BPRS točk v manj kot 3 tedne trajajočem zdravljenju) so bile izrazito boljše pri skupini z olanzapinom v primerjavi s skupino s haloperidolom (52 % proti 34 %, $p < 0.001$). 67 % pacientov, ki so jih zdravili z olanzapinom, v primerjavi z 47 % tistih, ki so jih zdravili z haloperidolom, je končalo študijo ($p < 0.001$).

Lieberman in sodelavci (2003) so prav tako primerjali učinkovitost olanzapina in haloperidola in ugotovili, da je olanzapin imel boljše rezultate na PANSS splošni in PANSS negativni lestvici, medtem ko pri rezultati na CGI in PANSS pozitivni lestvici ni bilo večjih razlik.

Leucht in sodelavci (2009b) so v meta-analizni študiji primerjali 150 študij in odkrili, da je olanzapin bolj učinkovit kot tipični antipsihotiki pri pozitivnih in negativnih simptomih ter tudi splošni učinkovitosti. Boljše rezultate od klasičnih antipsihotikov so ugotovili tudi pri preprečevanju ponovnega nastanka bolezni, medtem ko se pri merjenju kvalitete življenja niso pokazala razlike.

Kahn in sodelavci (2008) so primerjali atipične antipsihotike s haloperidolom. V študiji je 30 pacientov prekinilo zdravljenje z olanzapinom (33 %), kar je bilo najmanj v primerjavi z drugimi antipsihotiki, kjer je bil odstotek višji od 40 %.

4.2.2.2 Primerjava z atipičnimi antipsihotiki

Večina študij se je osredotočila na primerjavo olanzapina in risperidona in niso uspele najti nobene pomembne razlike v učinkovitosti teh dveh zdravil na splošno psihopatologijo (Bhana idr., 2001). Kljub temu pa so nekatere študije (Tran, Hamilton in Kuntz, 1997 po Bhana idr., 2001) ugotovile majhne razlike pri določenih simptomih. Olanzapin je pokazal večje napredek od začetka zdravljenja pri negativnih in depresivnih simptomih SANS lestvice (35 % proti 25 % risperidona, $p < 0.02$) in na PANSS lestvici pri točkah, ki merijo depresivne simptome (36 % proti 24 % risperidona, $p = 0.004$). Poleg tega je bil olanzapin boljši od risperidona pri splošnem odzivu. Odstotek tistih bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje simptomov na PANSS splošni lestvici za ≥ 40 % je bil večji pri olanzapinu (37 % proti 27 % pri risperidonu, $p = 0.049$), pri zmanjšanju za ≥ 20 % ali ≥ 30 % pa so bile pri obeh zdravilih vrednosti podobne.

Komossa in sodelavci (2010) pa so olanzapin primerjali z amisulpridom, aripiprazolom, klopazinom, kvetiapihom, risperidonom in ziprazidonom. Olanzapin je izboljšal splošno psihično stanje (PANSS skupna ocena) bolj kot aripiprazol, kvetiapin, risperidon in ziprazidon, vendar ne bolj kot amisulprid in klopazin. Ta nekoliko boljša učinkovitost je bila potrjena tudi z rezultatom, da je manj udeležencev zdravljenje zapustilo predčasno zaradi neučinkovitosti zdravljenja, v primerjavi z kvetiapihom, risperidonom in ziprazidonom. V skupini zdravljeni z olanzapinom je bilo manj udeležencev, ki so med študijo bili ponovno hospitalizirani, kot pa v skupinah zdravljenih z kvetiapihom in ziprazidonom, ne pa tudi v skupini zdravljeni z klopazinom, kjer je bilo teh bolnikov manj.

Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Lieberman in sodelavci (2005), ki so v študiji ugotovili, da je največ pacientov zdravljenih z olanzapinom končalo prvo fazo študije (36 %), v primerjavi z perfenazinom (25 %), kvetiapihom (18 %), risperidonom (26 %) in ziprasidonom (21 %).

4.2.3 Učinki na pozitivna simptome

Olanzapin kaže učinkovitost pri pozitivnih simptomih. V dveh placebo kontroliranih študijah so ugotovili, da je olanzapin, pri dozah 7.5 do 17.5 mg/dan, pokazal pomemben napredek na BPRS pozitivni lestvici v primerjavi z placebom (23 do 33 % proti 0 do 12 %, $p < 0.05$) (Beasley idr., 1996; Beasley Jr idr., 1996 po Bhana idr., 2001). Meta-analiza Leuchta in sodelavcev (2009b) ni pokazala bistvenih razlik pri pozitivnih simptomih na PANSS pozitivni lestvici med olanzapinom in drugimi antipsihotiki.

Peuskens, Mertens, Geerts, Gillain in Vleyen (2004) so preučevali učinke olanzapina pri zdravljenju shizofrenije in shizoafektivne motnje. Ugotovili so, da je v prvem tednu študije 20.6 % pacientov pokazalo 20 % zmanjšanje na PANSS pozitivni lestvici, ta upad simptomov

pa se je obdržal do konca študije. V 2., 3. in 4. tednu ta procent bolnikov zrasel na 38.2, 49.7 in 52.3 %.

4.2.4 Učinki na negativne simptome

Olanzapin zdravi tudi negativne simptome, kar potrjujejo naslednje študije. Šest tedenska kontrolna študija je pokazala bistveno boljšo učinkovitost olanzapina pri zdravljenju negativnih simptomov, v primerjavi s placebom na BPRS negativni lestvici (41 % proti 6 %, $p < 0.001$). Rezultati so pokazali, da je olanzapin boljši od haloperidola pri direktnem učinku na negativne simptome (Beasley idr., 1996 po Bhana idr., 2001).

V študiji Tollefsona in sodelavcev (1997) je olanzapin bolj zmanjšal negativne simptome na PANSS negativni lestvici kot haloperidol (19 % proti 13 %, $p < 0.03$). V 28 tednov dolgi študiji olanzapina in risperidona, je prvi (10 do 20 mg olanzapina na dan) pokazal večjo učinkovitost kot drugi (4 do 12 mg risperidona na dan) pri skupnih negativnih simptomih (35 % proti 25 % na SANS lestvici, ki je uporabila začetne in končne rezultate), $p = 0.02$). Numerična, vendar statistično nepomembna razlika pa je bila opazna tudi na PANSS negativni lestvici (Tran idr., 1997 po Bhana idr., 2001).

4.2.5 Učinki na kognitivne funkcije

Oslabitev kognitivnih funkcij pri shizofreniji vpliva na funkcionalnost bolnika in kvaliteto njegovega življenja. Meltzer in McGurk (1999) sta preučevala učinke olanzapina na kognitivne funkcije, sta ugotovili pomemben napredek pri različnih kognitivnih področjih. Po šestih tednih zdravljenja z olanzapinom sta ugotovila pomembno izboljšanje ($p < 0.01$) pri verbalnem učenju in spominu, verbalni spretnosti, reakcijskem času in izvršilnih funkcijah. Vizualno učenju in delovnem spomin se nista izboljšala pri zdravljenju z olanzapinom.

Primerjalna študija med olanzapinom, risperidonom in nothiazinom (Rybakowski in Borkowska, 2000 po Bhana idr., 2001) je pokazala različne učinke zdravljenja teh treh zdravil na pacientovo zmogljivost na področju nevropsiholoških testiranj po 3 do 6 tednih zdravljenja shizofrenije. Zdravljenje z olanzapinom je pokazalo izboljšanje od začetka zdravljenja na 5 testih: Trail Making Rest A in B (vizualno procesiranje, mentalna fleksibilnost in izvršilne funkcije), Stroopov Test B in Stroopov test pozornosti (selektivna pozornost, hitrost procesiranja informacij) in Wisconsin test razporejanja kart (WCST). Medtem, ko je bilo zdravljenje z risperidonom učinkovito na vseh 10 testih uporabljenih v raziskavi, zdravljenje z fenotiazinom pa na 4 testih.

Klasični antipsihotiki, s primarno afiniteto za D_2 receptorje, niso tako uspešni pri zdravljenju nevrokognitivnih primanjkljajev. To je pokazala študija Purdona in sodelavcev (2000), kjer so

bolniki zdravljeni z olanzapinom in risperidonom kazali pomembno izboljšanje pri merjenju takojšnjega priklica, bolniki zdravljeni s haloperidolom pa ne. Zdravljenje kognitivnih nepravilnosti pri pacientih z zgodnjo fazo shizofrenije so preučevali v 54 tednov trajajoči študiji, primerjali pa so olanzapin 5 do 20 mg/dan, risperidon 4 do 10 mg/dan in haloperidol 5 do 20 mg/dan. Merili so napredovanje v odzivu kognitivnih funkcija iz 6 področji: motorične spretnosti, razpon pozornosti, verbalno spretnost in sklepanje, neverbalno spretnost in interpretacijo, izvršilne funkcije ter takojšen priklic. Sprememba v splošnem kognitivnem indeksu je bila boljša pri olanzapinu, kakor pri risperidonu in haloperidolu ($p < 0.05$). Napredovanje od začetka zdravljenja je bilo najprej opazno pri olanzapinu (6 teden), nato pri risperidonu (54 teden). Zdravljenje z olanzapinom je pokazalo pomemben napredek v 5 od 6 testiranih področji ($p < 0.05$), razen pri verbalni spretnosti in sklepanju, zdravljenje z risperidonom je izboljšalo verbalne spretnosti in takojšnji priklic ($p < 0.05$), zdravljenje s haloperidolom pa pozornost ($p < 0.05$).

4.2.6 Učinki na agresivne simptome

Čeprav večina obolelih s shizofrenijo ni nasilnih, lahko posamezniki izkusijo epizode ali dolgotrajno agresijo in vznemirjenje, posebej med akutno fazo ali psihozo, ki je posledica zlorabe drog. Tollefson in sodelavci (1997) so dokazali večje napredovanje pri vedenjski vznemirjenosti pri pacientih zdravljenih z olanzapinom, kot pri pacientih zdravljenih s haloperidolom. Naredili so 5 stopenjski BPRS podtest vznemirjenja, ki ocenjuje nivo anksioznosti, napetosti, sovražnosti, nesodelovanja in razburjenja. Rezultati so bili veliko boljši pri olanzapinu kot pa haloperidolu. Učinkovitost je bila pri olanzapinu opazna po 4 tednih, pri haloperidolu pa po 6 tednih.

Pacienti v agresivnem ali vznemirjenem stanju pogosto nočejo oralno vzeti zdravila, zato zdravila doziramo intramuskularno, kar zagotavlja hitro zdravljenje disstresnih simptomov, ki so vidni med akutno fazo. Intramuskularno odmerjen olanzapin je učinkovito deloval na akutno vznemirjene paciente s shizofrenijo in podobnimi psihozami. V tej študiji so pacienti naključno prejeli 10 mg olanzapina, 7.5 mg haloperidola ali placebo. Ocenjevali so jih na 5 stopenjski PANSS podlestvici razburjenja, ki meri nivo nesodelovanja, napetosti, sovražnosti, slabo kontrolo impulzov in razburjenje. Olanzapin in haloperidol sta bila veliko boljša od placeba dve uri po prvi dozi (-7.7, -7.6 in -3.6), kot tudi po 24 urah ($p < 0.001$). Zmanjšanje simptomov je bilo večje pri olanzapinu kot pri haloperidolu pri 15, 30 in 45 minutah po prvi dozi (Wright idr., 2000 po Bhana idr., 2001).

4.2.7 Učinki na simptome depresije

Depresivni znaki se lahko pri shizofrenije 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 antidepresivov (Bhana idr., 2001).

Študija Tollefsona in sodelavcev je pokazala, da olanzapin učinkuje na depresivne simptome. Stanje depresivnosti so ocenjevali na Montgomery–Åsberg lestvici depresivnosti (MADRS). Upad simptomov po MADRS lestvici od začetka do konca študije je bil večji pri olanzapinu (36 %) kot pa haloperidolu (16 %, $p < 0.01$). Poleg tega se je več pacientov, zdravljenih z olanzapinom, odzvalo na zdravljenje (46 %), kot pa pacientov zdravljenih s haloperidolom (35 %). Študija Trana in sodelavcev (1997 po Bhana idr., 2001) pa je ugotovila večje stopnjo izboljšanja na PANSS depresivnih točkah (izboljšanje ≥ 7) pri olanzapinu v primerjavi z risperidonom (59 % proti 45 % pacientov, $p < 0.05$).

4.3 Stranski učinki

Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency [EMA], n.d.) kot zelo pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo v 10 % ali več, opredeljuje pridobivanje telesne teže, ortostatsko hipotenzijo, somnolenco ter povečano raven holesterola, prolaktina, trigliceridov in glukoze. 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 posturalno hipertenzijo (nizek krvni pritisk), zaprtje, povečanje telesne teže, omotico, ataksijo in osebne motnje. Poleg tega navajajo, da se lahko pojavijo tudi znaki astenije (kronična izčrpanost organizma), vročina, bolečine v hrbtu in prsih, tahikardija (hitrejši srčni utrip), hipertenzija, suha usta, dispepsija (bolečina v zgornjem delu trebuha), bruhanje, povečan apetit, ekhimoza (podkožno krvavitev manjše intenzitete), periferni edem (zatekanje gležnjev in nog), zaspanost, nespečnost, omotica, tremor, hipertenzija, rinitis (vnetje nosne sluznice), povečan kašelj, faringitis (vnetje žrela), ambliopija (oslabljen vid) in urinska inkontinenca ter vnetje senčil.

Kores Plesničar (2008) kot zelo možne stranske učinke pri zdravljenju z olanzapinom navaja povišanje telesne teže, hiperglikemijo in hiperlipidemijo. Nekateri viri⁴ pa med zelo pogoste

⁴ <http://reference.medscape.com/drug/zyprexa-relprevv-olanzapine-342979#showall>

<http://schizophrenia.emedtv.com/zyprexa/zyprexa-side-effects.html>

http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27661/SPC/Olanzapine++10+mg+tablets/#UNDESIRABLE_EFFECTS

stranske učinke uvrščajo še ekstrapiramidne stranske učinke, omotico, izčrpanost, kserostomijo oz suha usta ter nespečnost. Pogostost različnih simptomov je v različni literaturi literaturi precej podobna, v nekaterih primerih rahlo odstopa.

V tabeli 3 so razvrščeni vsi stranski učinki olanzapina, 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 3

Zelo pogosti, pogosti in redki stranski učinki olanzapina

zelo pogosti ($\geq 10\%$)	pogosti ($\geq 1\%$ in $< 10\%$)	redki ($\geq 0.1\%$ in $< 1\%$)
povečanje telesne teže	ekstrapiramidni stranski učinki	bradikardija
zaspanost	zaprtje	tremor
hiperprolaktinemija	astenia	tardivna diskinezija
hiperglikemija	suha usta	hipertonija
hipertrigliceridemija	povečan apetit	napihnjeno
hiperholesterolemija	perigerni edem	glavoboli
	nespečnost	zgaga
	levkopenija	vročina
	nevtropenija	kašelj
	ataksija	naključne poškodbe
	omotica	amnezija
	diskinezija	epileptični napadi
	dispepsija	krvavitve iz nosu
	bolečine v sklepi	preobčutljivost
	povišanje jeternih amiotransferaz (ALT in AST)	povišana vrednost kreatin fosfokinaze
	zmanjšan libido	nevroleptični maligni sindrom
		dizartrija
		osebne spremembe
		vnetje senčil

urinska inkontinenca
hepatitis
ambilijopija
amenoreja
galaktoreja
ginekomastija
alopecija
povišana raven bilirubina

Poleg tega je posebna pozornost potreba pri naslednjih pojavih:

- Nevroleptični maligni sindrom (NMS), ki je povezan z uporabo antipsihotikov, vključno olanzapina in je življenjsko nevaren. Klinični znaki MNS so povišana telesna temperatura, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip, povišan tlak, tahikardija, čezmerno znojenje, motnje srčnega ritma). Diagnostična ocena bolnikov s tem simptomom je zapletena, zdravljenje pa zahteva takojšnjo prekinitev jemanja antipsihotikov, intenzivno simptomatsko zdravljenje in spremljanje zdravstvenega stanja (Kores Plesničar, 2008).
- Tardivna diskinezija oziroma abnormalni gibi. Sindrom se lahko razvije pri vseh pacientih, zdravljenih z antipsihotiki, posebno pri starejših. Pri krajših periodah jemanja zdravila, je verjetnost za pojav simptomov tardivne diskinezije manjša (Meyer in Quenzer, 2005). Simptomi lahko ostanejo tudi po prekinitvi zdravljenja z olanzapinom.
- Ortostatska hipotenzija: Olanzapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, tahikardijo in v nekaterih primerih sinkopo (omedlevica, kratkotrajna nezavest), še posebej v začetnem obdobju, kar verjetno odraža lastnosti $\alpha 1$ -adrenergičnih antagonistov. Posebna previdnost je potrebna pri pacientih z kardiovaskularnimi boleznimi (Meyer in Quenzer, 2005).
- Oslabitev kognitivnih in motoričnih funkcij: Zaspanost je pogost stranski učinek pri zdravljenju z olanzapinom. Pojavlja se pri 26 % pacientih, v primerjavi z 15 % v placebo kontrolni skupini. Ta nezaželeni učinek je odvisen tudi od doze (Kores Plesničar, 2008).

Druga generacija antipsihotikov vključno z olanzapinom predstavlja manjše tveganje za nastanek ekstrapiramidnih stranskih učinkov in je bolj učinkovita pri zdravljenju različnih področji shizofrenije, vendar pa je povezana s številnimi stranskimi učinki, kot so povečanje telesne teže, debelost, dislipidemija, nepravilno regulacijo 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 z

shizofrenijo živi nezdrav življenjski stil, kar še dodatno pripomore k nastanku metabolnih sindromov (Weston-Green idr., 2011).

V nadaljevanju bomo podrobno preučili zelo pogoste stranske učinke, ki se pojavljajo pri več kot 10 % bolnikov, ki jemljejo olanzapin.

4.3.1 Povečanje telesne teže

Številne študije so dokazale vpliv olanzapina na povečanje telesne teže. Lieberman in sodelavci (2005) so v študiji odkrili, da olanzapin kaže občutno večji vpliv na telesno težo (0.9 kg/mesec) glede na kvetiapin (0.2 kg/mesec), risperidon (0.2 kg/mesec) ter perfenazin in ziprazidon (vsak približno 0.1 kg/mesec). Weston-Green in sodelavci (2011) so v študiji opazili, da se je mišim, ki prejemajo olanzapin, povečala telesna teža in vnos hrane, medtem ko olanzapin ni imel vpliva na vnos vode. Preučevali so tudi vpliv olanzapina na hormone, ki vpodbujajo apetit. Olanzapin je povečal cirkulacijo grelina in kolekistokinina, ni pa vplival na peptide YY. Olanzapin je zmanjšal stopnjo inzulina pri miših vključenih v študijo.

Chen in sodelavci (2011) so v študiji primerjali raven grelina po jemanju olanzapina. Grelin je hormon, ki povečuje občutek lakote. Koncentracije grelina so povečane pred hranjenjem in se po hranjenju zmanjšajo. Bolnike, ki so prejeli olanzapin, so razdelili v dve skupini: skupino, ki je pridobila težo (vsi bolniki, ki so od začetka zdravljenja pridobili nad 7 % svoje začetne teže) in skupino, ki ni pridobila teže. Ugotovili so, da sta obe skupini imeli povišan diastolični krvni tlak, v primerjavi s kontrolno skupino, sistolični krvni tlak pa je bil enak v vseh treh skupinah. Pri merjenju stopnje holesterola ni bilo razlike med skupinami, vendar pa sta obe skupini (tista, ki je pridobila težo po jemanju olanzapina in tista, ki je ni) imeli povišano raven trigliceridov in glukoze. Najmanjšo koncentracijo grelina je imela skupina, ki je pridobila težo po zdravljenju z olanzapinom, sledila ji je skupina, ki ni pridobila teže, najvišjo koncentracijo pa je imela kontrolna skupina. Študija je pokazala, da je povišanje teže po zdravljenju z olanzapinom povezano z nižjo koncentracijo grelina, kar se ujema z nekaterimi preteklimi študijami (Togo idr., 2004; Hosojima idr., 2006; Kim idr., 2008 po Chen idr., 2011). To dokazuje, da grelin ni direktni povzročitelj povišanja telesne teže, vendar je lahko povezan z drugimi metabolnimi spremembami pri pacientih, ki prejemajo olanzapin. Poleg tega je študija pokazala, da olanzapin povečuje raven trigliceridov in glukoze v krvi, kar pa ni povezano s povečanjem telesne teže, saj je bila povišana raven teh dveh lipidov prisotna tudi pri skupini, ki ni pridobila telesne teže.

Newcomer (2005) je ugotovil, da v prvih 7 mesecih zdravljenja z olanzapinom bolnik v povprečju pridobi 10 kg, ta teža pa naraste za 6-12 kg v obdobju od 6-12 mesecev. Strassnig in sodelavci (2007 po Volpato, Zugno in Quevedo, 2013) pa so odkrili, da je povečanje telesne teže tri do štirikrat večje pri mladih pacientih, ki pred tem še niso bili izpostavljeni

zdravljenju z antipsihotiki. Več teže so pridobili tudi pacienti z bolj izraženimi negativnimi simptomi.

4.3.1.1 Mehanizmi antipsihotikov, ki povzročajo povečanje telesne teže

Reynolds in Kirk (2010) sta v svoji raziskavi pregledala dosedanje ugotovitve glede povišanja telesne teže pri zdravljenju z antipsihotiki in sta predlagala mehanizme, ki povečanje telesne teže povzročijo. Presnovne nepravilnosti, ki se sprva kažejo kot povečanje telesne teže, lahko hitro vodijo v debelost, ki se skupaj z nepravilnim delovanjem lipidov in moteno toleranco za glukozo lahko razvije v diabetes tipa II. Nadaljnje posledice stranskih učinkov so lahko kardiovaskularne bolezni, ki lahko zmanjšajo življenjsko dobo in povečajo pogostost kardiovaskularnih smrti med ljudmi z duševno boleznijo.

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, reguliranja 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 Reynolds in Kirk, 2010). Tudi drugi deli možganov dokazano vplivajo na vnos hrane in regulacijo telesne teže. To so jedra accumbusa, amigdala, deli limbičnih struktur vpleteni v apetit ter področje možanskega debla (Schwartz idr., 2000 po Reynolds in Kirk, 2010).

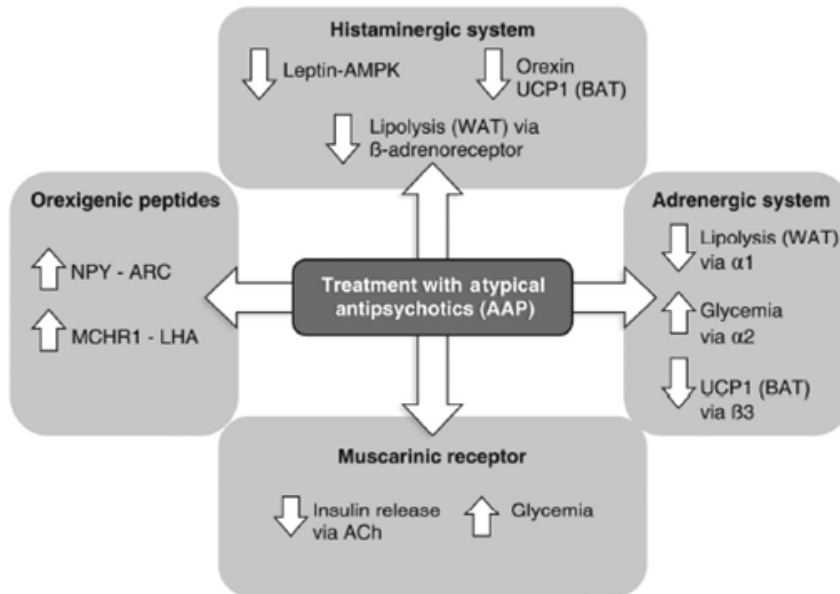
Veliko vlogo pri vnosu hrane in telesni teži igrajo hormoni. Obstajata dva hormona sitosti, to sta leptin in inzulin, ki učinkujeta na več področjih centralno živčnega sistema. Leptin se izloča iz adipocitov (maščobne celice, specializirane za skladiščenje energije v obliki maščobe), njegovo izločanje 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 po Reynoldr in Kirk, 2010).

Poleg antipsihotikov lahko na povišanje telesne teže vplivajo tudi genetski dejavniki in dejavniki iz okolja. Wright in sodelavci (1996 po Reynolds in Kirk, 2010) so odkrili povišano nagnjenost za sladkorno bolezen pri bolnikih s shizofrenijo in njihovih sorodnikih. Poleg tega lahko na nastanek presnovnih motenj vpliva stres, nezdrava prehrana, zloraba alkohola in drog, kajenje ter pomanjkanje rekreacije (Reynolds in Kirk, 2010).

Na sliki 4.2 so prikazani nekateri mehanizmi, povezani s povišano telesno težo in inzulinsko rezistenco, ki jo povzročajo atipični antipsihotiki.

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 povzročata α_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).



Opomba: ACh: acetilholin; AMPK: AMP-aktivirane protein kinaze; ARC: arkuatno jedro; BAT: rjavo maščobno tkivo; LHA: lateralno območje hipotalamusa; MCHR1: melanin-koncentrirani hormonski receptorji 1; NPY: neuropeptid Y; UCP1: beljakovine; WAT: belo maščobno tkivo.

Slika 13 Mehanizmi, ki povzročajo povečanje telesne teže in inzulinsko rezistenco pri jemanju atipičnih antipsihotikov (povzeto po Volpato, Zugno in Quevedo, 2013).

Po navodilih Food and Drug Administration (FDA) je pridobitev telesne mase klinično pomembna, če se teža poveča za vsaj 7 % od izhodiščne teže. Več študij je dokazalo, da na povišanje telesne teže najbolj vplivata atipična antipsihotika olanzapin in klopazipin, sledijo kvetiapin, nato risperidon. Amisulprid, aripiprazol in ziprazidon v manjši meri povzročajo povišanje telesne teže (Lieberman 2005; Newcomer, 2005; Volpato idr., 2013).

Veliko študij je poskušalo odkriti, kateri receptorji igrajo vlogo pri povišanju telesne teže. Alisson in sodelavci (1999 po Reynolds in Kirk, 2010) so ugotovili, da je histaminski H_1 receptorski antagonizem najbolj povezan s povišanjem telesne teže, čeprav so pomembne tudi afinitete za α_{1A} , $5-HT_{2C}$ in $5-HT_6$ receptorje. Druga korelacijska študija (Matsui-Sakata idr., 2005 po Reynolds in Kirk, 2010) pa je ugotovila povezanost afinitete za H_1 receptorje ter muskarinske acetilholinske receptorje, kot najboljše korelacije pri povišanju telesne teže zaradi antipsihotikov.

- **Motnje v kontroli hipotalamusa:** Pri pacientih, ki se zdravijo z antipsihotiki, so odkrili povišane vrednosti leptina, ki so posledica odlaganja maščob, kar dokazuje pridobivanje telesne teže. Kljub temu pa povišanje leptina v tem primeru ne poveča vnosa hrane, ki je običajen odziv na visoke vrednosti leptina, kar nakazuje na to, da je

mehanizem signaliziranja leptina na hipotalamus moten zaradi farmakološkega delovanja nekaterih antipsihotikov (Reynolds in Kirk, 2010). Antipsihotiki vplivajo na področja hipotalamusa, ki kontrolirajo vnos hrane. Olanzapin povečuje izločanje neuropeptida Y, ki sam spodbuja hranjenje in zavira porabo energije, s čimer pospešuje razvoj debelosti. Najvišja raven izražanja NPY je v arkvatnem jedru hipotalamusa, kjer je tudi mesto uravnavanja prehranjevanja (Kirk idr., 2006 po Reynolds in Kirk, 2010). Številni nevrottransmitorski sistemi so vključeni v regulacijo vnosa hrane in telesne teže, med njimi serotoninski, histaminski, muskarinski in dopaminski.

- **Serotoninski receptorji:** Od številnih serotoninskih receptorjev v človeških možganih, sta 5-HT_{1A} in 5-HT_{2C} najbolj vpletena v vnos hrane. Agonista 5-HT_{1A} in 5-HT_{2C} imata nasprotno učinke na vnos hrane; 5-HT_{1A} agonist poveča vnos hrane, medtem ko ga 5-HT_{2C} zmanjša. 5-HT_{2C} antagonizem pa dokazano poveča vnos hrane in tudi ublaži delovanje 5-HT_{2C} agonista (Clinton idr., 2000 po Reynolds in Kirk, 2010). Kot že omenjeno, ima olanzapin visoko afiniteto za 5-HT_{2C} receptorje.
- **Adrenergični receptorji:** Akutni vnos noradrenalina v paraventricularno jedro talamusa pri podganah povzroči hiperfagijo, kronično prejetanje pa povečanje telesne teže. Vnos α_2 agonistov v paraventricularno jedro talamusa poveča vnos hrane, medtem ko administracija α_1 agonistov v isto območje zmanjša hranjenje. Tudi β receptorji so vpleteni v hranjenje in debelost, vendar pa nanje antipsihotiki ne vplivajo (Reynolds in Kirk, 2010).
- **Dopaminski receptorji:** Tudi dopamin igra pomembno vlogo v hipotalamusu, vendar je lahko učinek dopamina različen glede na mesto vnosa v hipotalamusu in od doze. Atagonizem D₂ receptorjev, ki je skupen vsem antipsihotikom, lahko povzroči povečan vnos hrane, ki je posledica blokade D₂ receptorjev v hipotalamusu (Parada idr., 1988 po Reynolds in Kirk, 2010).
- **Histaminski receptorji:** V povišanje teže zaradi antipsihotikov so najbolj vpleteni histaminski H₁ receptorji. Histamin lahko zmanjša vnos hrane z agonisti H₁ receptorjev in blokado H₁ antagonizma. Vnos olanzapina ima učinke na histaminske H₁ receptorje tako v arkvatnem jedru hipotalamusa, kot nižje ležečih regijah (Han in sodelavci, 2008 po Reynolds in Kirk, 2010). Kim in sodelavci (2007 po Reynolds in Kirk, 2010) so poročali, da olanzapin, klopapin in kvetiapin povečajo H₁ receptorsko sproščanje AMP-kinaz v hipotalamusu, medtem ko risperidon ne. Ta učinek se odraža v relativni afiniteti zdravil za H₁ receptorje. Vendar pa te študije izključujejo dejstvo, da je histaminski sistem sekundaren 5-HT_{2C} antagonizmu. *In vivo* študije farmakologije kratkoročnega povišanja teže pri podganah kažejo, da so učinki olanzapina lahko posnemani s kombinacijo 5-HT_{2C} antagonizma s haloperidolom (kot antagonistom D₂ receptorjev). Ta učinek pa ni viden pri H₁ antagonistih ali pri H₁ antagonistih v kombinaciji s haloperidolom (Reynolds in Kirk, 2010). Učinek olanzapina in klopapina na vnos hrane in povečanje telesne teže je lahko torej

pojasnjen s kombinacijo 5-HT_{2C} antagonizma ali inverznega agonizma in dopaminskega D₂ antagonizma.

4.3.3 Hiperprolaktinemija

Antagonizem D₂ receptorjev v hipofizi povzroči blokado zaviralnega učinka dopamin in s tem povišano sproščanje prolaktina. To lahko privede do amenoreje in drugih hormonskih patologij (Reynolds in Kirk, 2010). Hiperprolaktinemija je povezana s povečanjem debelosti (Greenman idr., 1998 po Reynolds in Kirk, 2010). Torej antipsihotiki, ki povečujejo raven prolaktina hkrati povečujejo telesno maso pri bolnikih.

Izločanje prolaktina je stimulirano tudi s strani serotonina, posebej 5-HT_{2C} in drugih podtipov receptorjev. Antagonizem 5-HT_{2C} receptorjev lahko v tem primeru zmanjša učinke prolaktina na telesno maso (Reynolds, 2004 po Reynolds in Kirk, 2010).

Hiperprolaktinemija lahko vodi v pojav ginekomastije, galaktoreje, amenoreje in spolnih motenj, kot je zmanjšan libido, motnje vzburjenja in motnje orgazma. Dolgotrajnejša hiperprolaktinemija lahko vodi v zmanjšanje kostne gostote, povečano tveganje za karcinom dojke pri ženskah ter akne in poraščenost pri ženskah (Kores Plesničar, 2008).

4.3.4 Hiperlipidemija (hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija)

Dislipidemija je vse večji problem v večini industrializiranih družbah in je dejavnik tveganja za koronarno bolezen srca. Neravnovesje v posameznih komponentah lipidov, vključno serumskih trigliceridov, skupnega holesterola, LDL (lipoproteini nizke gostote) holesterola in HDL (lipoproteini visoke gostote) holesterola, se je izkazalo, da prispeva k povečanemu tveganju za dislipidemijo. Posebej zaskrbljujoča je populacija bolnikov, ki se zdravi z antipsihotiki, predvsem olanzapin in klopazapin sta povezana s hiperlipidemijo (Sadibašić, Macić-Džanković, Šabić, Torlak, Lastrić in Čustović, 2014).

Antipsihotiki lahko povzročijo hiperlipidemijo (hipertrigliceridemijo ali hiperholesterolemijo) preko dveh možnih mehanizmov: (1) posredni mehanizem, povezan s povečanjem telesne mase, ki vodi do debelosti in dolgoročno povzroča hiperlipidemijo in (2) neposredni mehanizem, s katerim nekateri antipsihotiki (predvsem klopazapin in olanzapin) neposredno povzročijo hiperlipidemijo. Skupna kemijska struktura teh dveh antipsihotikov lahko razloži te neposredne učinke, ki se pojavijo hitro (nekaj tednov po pričetku terapije z antipsihotikom) in hitro izginejo po prekinitvi zdravljenja (de Leon, Correa, Ruaño, Windemuth, Arranz in Diaz, 2008).

Adachia in sodelavci (Adachia, Yanaia, Hirowataric, 2012) so ugotovili, da so lipoproteini zelo nizke gostote najbolj triglicerinsko bogati lipoproteini pri hipertrigliceridemiji, ki nastane

kot posledica jemanja olanzapina. Opazili so, da olanzapin lahko povzroči vnetje in zmanjšanje adiponektina, kar vodi do aktivacije hormonsko občutljivih lipaz, ki hidrolizirajo trigliceride do prostih maščobnih kislin. Te kisline nato vstopijo v jetra, kar povzroči prekomerno sproščanje lipoproteinov zelo nizke gostote, ki verjetno povzročajo hipertrigliceridemijo.

4.3.5 Hiperglikemija

Diabetes je lahko posledica jemanja antipsihotikov, ki spodbujajo telesno težo in prebavni sindrom, obstajajo pa tudi poročila o hitrem nastopu intolerance za glukozo in sladkorne bolezni pri pacientih, ki prejemajo antipsihotike in ne trpijo za debelostjo. Olanzapin in klozapin, ki povzročata največje spremembe v telesni masi, sta najbolj povezana s tem hitrim nastopom diabetesa (Newcomer, 2005). Eksperimentalna študija (Newcomer idr., 2002 po Reynolds in Kirk, 2010) je pokazala, da je pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin ali klozapin, regulacija glukoze oslABLJena v primerjavi z bolniki, ki so prejeli klasične antipsihotike.

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. Dejstvo, da imata olanzapin in klozapin največje učinke na povečanje telesne mase, hkrati pa sta tudi v največji meri povezana z moteno regulacijo glukoze, bi lahko privedlo do sklepanja, je tema dvema pojavoma skupni psihofarmakološki mehanizem (Reynolds in Kirk, 2010). Silvestre in Prous (2005 po Reynolds in Kirk, 2010) sta preučevala povezanost receptorske afinitete antipsihotikov s surovo oceno njihovega tveganja za sladkorno bolezen in ugotovila, da je lahko antagonizem muskarinskih M_3 receptorjev možen mehanizem. Dokaz za to teorijo je študija in vitro izoliranih celic Langerhansovih otočkov, ki kaže na močan antagonizem olanzapina in klozapina na M_3 receptorjih in na njuno zaviranje holinergične stimulacije sproščanja inzulina (Johnson idr., 2005 po Reynolds in Kirk, 2010).

Tako kot pri telesni teži, so lahko učinki antipsihotikov na $5-HT_{2C}$ receptorje pomembni tudi pri občutljivosti za glukozo. Nedavna študija je pokazala, da $5-HT_{2C}$ 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 Reynolds in Kirk, 2010). Tako lahko $5-HT_{2C}$ antagonizem povzročijo motnje v obtoku glukoze.

4.3.2 Somnolenca

Leucht in sodelavci (2013) so v študiji primerjali 15 antipsihotikov in ugotovili, da olanzapin spada med antipsihotike z močnim sedativnim učinkom, kar verjetno vpliva tudi na povečano zaspanost oziroma somnolenca.

Do podobnih rezultatov so prišli tudi v študiji, kjer so primerjali učinke olanzapina, asenapina, risperidona, haloperidola in placebo skupine za somnolenca (Gao, Mackle, Cazorla, Zhao in Szegedi, 2013). Ugotovili so, da jemanje olanzapina močno poveča možnosti pojava somnolence, saj se je somnolenca pojavila pri več kot 19 % bolnikov (v placebo skupini pri manj kot 7 %). Prišli so tudi do ugotovitev, da je pri jemanju olanzapina večja verjetnost za razvoj somnolence pri pacientih z nižjo anksioznostjo in prav tako pri pacientih z višjo anksioznostjo (anksioznost ocenjena na PANSS testu). Večje tveganje za razvoj anksioznosti pri jemanju olanzapina je bilo značilno tudi za paciente z zmerno depresijo.

Somnolenca se v povprečju pojavi v dveh dneh po pričetku terapije z olanzapinom in v povprečju traja 15 dni. Verjetno je posledica visoke afinitete olanzapina za histaminske H_1 receptorje (Gao idr., 2013). Znano je, da antagonisti H_1 in α_1 receptorjev povzročajo sedacijo (Reynolds in Kirk, 2009).

5 KAKO IZBOLJŠATI IZIDE ZDRAVLJENJA SHIZOFRENJE

Kljub vsemu napredku na področju antipsihotikov v zadnjih petdesetih letih, je rezultat zdravljenja pri mnogih bolnikih še vedno slab. Nedavna študija je preučevala stopnjo okrevanja pri posameznikih, ki so se zdravili po prvi epizodi shizofrenije. Okrevanje so definirali kot socialno in klinično okrevanje, ki traja najmanj dve leti, z blagimi simptomi. Odstotek pacientov, ki so izpolnjevali ta merila je bil samo 13,5 % (Jääskeläinen 2013, po Zipursky, 2014). Kljub temu, pa so številne študije dokazale, da se 70 do 80 % bolnikom izboljšajo simptomi v prvem letu zdravljenja (Lieberman idr., 1993; Malla idr., 2002 po Zipursky, 2014). Na podlagi teh ugotovitev se pojavlja vprašanje, zakaj je izid dolgoročnega zdravljenja tako slab, glede na to, da so izidi zdravljenja v prvem letu spodbudni?

Vzroki za to, so lahko naslednji (Zipursky, 2014):

- Slabo vključevanje in udejstvovanje v zdravljenje. Le pri 25 do 40 % bolnikov je zdravljenje stabilno in dolgotrajno. Veliko pacientov opusti farmakološko zdravljenje zaradi stranskih učinkov antipsihotikov. Poleg tega primanjkuje ustreznih izvenbolnišničnih storitev.
- Slab odziv na zdravljenje: 20 do 30 % bolnikov se ne odzove na zdravljenje z antipsihotiki in se jim simptomi ne izboljšajo.
- Ocenjujejo da 50 % bolnikov, ki se dobro odzove na farmakološko zdravljenje, opusti antipsihotike zaradi njihovih stranskih učinkov.
- Zaradi kognitivnih deficitov ljudje s shizofrenijo slabo funkcionirajo. Veliko raziskav preiskuje, ali bi izboljšanje kognitivnih simptomov vodilo v boljše izide zdravljenja.
- Bolniki s shizofrenijo v večji meri zlorabljajo alkohol in marihuano. Slabi izidi zdravljenja so lahko posledica sočasnega jemanja alkohola in prepovedanih substanc.
- Velik del pacientov s shizofrenijo trpi tudi za drugimi duševnimi motnjami, kot je depresija, posttravmatska stresna motnja, anksiozna motnja in obsesivno-kompulzivna motnja.
- Velik delež pacientov s shizofrenijo je že pred pojavom bolezni imelo probleme s socialnim funkcioniranjem in intelektualnim primanjkljajem, v poteku bolezni pa je običajna še večja oslabeitev na teh dveh področjih. Oslabljenost funkcioniranja se lahko pojavi že 5 let pred nastopom bolezni (Hafner idr., 1995 po Zipursky, 2014) in se ne vrne na normalno raven, tudi ko je bolezen zdravljena in simptomi izginejo.
- Številni pacienti s shizofrenijo živi v slabih življenjskih razmerah, saj so zaradi bolezni velikokrat brezposelni. Pogosto živijo v revnih skupnostih in slabih stanovanjskih pogojih, kar še dodatno omejuje njihove možnosti za okrevanje. Da bi bolniki dosegli okrevanje morajo biti izpolnjeni številni pogoji, od razpoložljive ustrezne psihiatrične oskrbe v skupnosti, podpore za doseganje izobraževalnih, poklicnih in družbenih ciljev, dostop do optimalnih zdravil, dostojnih in varnih stanovanj, finančni dohodki in družinska podpora. Družinska podpora pomembno

prispeva k sodelovanju pacientov pri zdravljenju, odsotnost le te pa povečuje verjetnost za ponovitev simptomov in slab izid zdravljenja.

- Vrnitev v normalno raven delovanja, vključno z doseganjem konkurenčnega zaposlovanja in neodvisnega življenja ter zmožnostjo vzpostavljanja odnosov s prijatelji in družino, izboljša izid zdravljenja.

Pogosta ovira pri doseganju ciljev zdravljenja je bolnikovo slabo upoštevanje predpisanega zdravljenja. Podatki kažejo, da več kot dve tretjini bolnikov izkazuje določeno stopnjo neupoštevanja predpisanega zdravljenja. Razlogi za to so pomanjkanje uvida, zanikanje bolezni, sram in neustrezni življenjski pogoji, ki otežujejo upoštevanje zdravljenja (Shuler, 2014). Raziskave kažejo, da sta dve ključni oviri pri sledenju predpisanemu zdravljenju stigma, ki je povezana z jemanjem antipsihotikov in stranski učinki antipsihotikov (Hudson idr., 2004 po Shuler, 2014). Neupoštevanje zdravljenja vodi v ponoven pojav simptomov, hospitalizacijo in povečane stroške zdravljenja. Izpolnjevanje predpisanega zdravljenja izboljša podpora družine in skrbnik, ki nadzoruje jemanje zdravil. Pomemben je tudi multidisciplinaren pristop. Socialni delavec ali medicinska sestra lahko zazna potencialno oviro pri izpolnjevanju zdravljenja in jo pomaga premagati. Posebej pomembni so socialni delavci, ki lahko pomagajo reševati probleme pacientov, kot je premagovanje geografskih izzivov, doseganje podpornih storitev ter izboljšanje pacientovega razmerja z družino in prijatelji (Shuler, 2014).

Harrow in sodelavci (2012) so odkrili, da nekateri pacienti, po začetnih nekaj letih zdravljenja z antipsihotiki, lahko zadovoljivo delujejo tudi po prenehanju farmakološkega zdravljenja. Poleg tega imajo boljšo prognozo, so manj tesnobni, imajo boljše kognitivne sposobnosti, so manj občutljivi za psihozo, njihova obdobja okrevanja pa so daljša, kot pacienti, ki nadaljujejo zdravljenje z antipsihotiki. Morrison in sodelavci (2012) celo predlagajo, da bi se pacienti sami odločali ali želijo zdravljenje z antipsihotiki ali ne, ter se posledično lahko odločili za drugo obliko zdravljenja shizofrenije.

Poleg farmakološkega zdravljenja so najbolj pogosti ukrepi pri shizofreniji:

- Kognitivno vedenjsko terapijo uporabljajo pri pacientih, ki se ne odzivajo na farmakološko zdravljenje, kot tudi za izboljšanje izidov zdravljenja pri drugih pacientih. Dokazano izboljša pozitivne in negativne simptome, manj učinkovita pa je pri ljudeh, ki zanikajo svojo bolezen, imajo poleg shizofrenije tudi druge duševne motnje ali probleme z odvisnostjo. Podatki kažejo, da kognitivno vedenjska terapija lahko izboljša delovno učinkovitost in pomaga pri zaposlitvi (Bevan, Gulliford, Steadman, Taskila, Thomas in Moise, 2013). Morrison in sodelavci (2012) so ugotovili, da je kognitivno vedenjska terapija učinkovita, tudi brez jemanja antipsihotikov. V njihovi študiji so se pacientom po 9 mesecih terapije pomembno zmanjšale halucinacije in blodnje.
- Kognitivni trening ali terapija za sanacijo kognitivnih zmogljivosti je metoda za izboljšanje različnih kognitivnih funkcij. Izboljšanje kognitivnih sposobnosti, vključno

s pozornostjo, delovnim spominom, kognitivno fleksibilnostjo in načrtovanjem, pri bolnikih s shizofrenijo vodi v boljšo izobraževanje in poklicno zmogljivost ter boljšo rehabilitacijo.

- Družinska terapija mora biti ponujena bolnikom s shizofrenijo. Seanse morajo imeti funkcijo spodbujanja in izobraževanja o zdravljenju ter strategije reševanja problemov in kriz. Družinska terapija poskuša zmanjšati okoljske pritiske na bolnika s shizofrenijo in spodbuditi njegovo socialno delovanje. Terapija zmanjša stopnjo ponovitve simptomov in izboljša simptomatiko zdravljenja (Bevan idr, 2013).
- Podporne skupine za shizofrenijo, kjer pacienti dobijo podporo ljudi, ki tudi sami trpijo za shizofrenijo. Njihove izkušnje in podpora jim lahko vlijejo novo upanje, samozavest in motivacijo za doseganje ciljev zdravljenja. Reeper in Carter (2011 po Bevan idr, 2013) ugotavljata, da podporne skupine lahko privedejo do izboljšanja socialne podpore, reintegracijo v skupnost ter pri pacientih zmanjšuje občutek stigmatizacije in jim daje občutek, da jih drugi ljudje razumejo.
- Zgodnje odkrivanje in zdravljenje bolezni je zelo pomembno, saj izboljšuje izid zdravljenja. Država bi morala zagotoviti storitev, ki bi mladim ljudem z velikim tveganjem za razvoj shizofrenije pomagala pri odkrivanju zgodnjih simptomov shizofrenije in zagotavljanju hitrega ukrepanja. S tem bi bili izidi zdravljenja boljši, kar bi zmanjšalo stroške zdravljenja shizofrenije.

V zadnjih štiridesetih letih pa se je pri zdravljenju shizofrenije pojavila še ena zanimiva ugotovitev. Pacienti z shizofrenijo v manj razvitih državah kažejo boljše izide zdravljenja, kot pacienti v razvitih državah. Posebno izstopa Indija (Padma, 2014).

Do teh ugotovitev so prišli na podlagi treh raziskav, ki jih je opravila svetovna znanstvena organizacija. Internacionalna pilotna študija Shizofrenije (IPSS) je preverjala izide zdravljenja v treh državah v razvoju in šestih razvitih državah. Osredotočili so se na tri pokazatelje; odstotek časa s psihotičnimi simptomi, tip remisije po epizodi shizofrenije in stopnjo socialne prizadetosti. V Indiji je bilo ugotovljenih največ 42 % dobrih izidov zdravljenja, sledila je Nigerija z 33 %. V Ameriki je bilo 17 % dobrih izidov, v drugih razvitih državah pa manj kot 10 %. Druga študija je ugotovila, da imajo države v razvoju višjo stopnjo celotnega okrevanja; v povprečju 37 % proti 15,5 % v razvitih državah. Raziskovalci so sklenili, da je kultura lahko močan dejavnik, ki vpliva na shizofrenijo. Tretja študija je preučevala paciente iz prejšnjih dveh študij po 15 in 25 letih. Ugotovili so, da socialno-kulturni pogoji lahko spremenijo potek bolezni. Na podlagi teh študij se je oblikovala ideja, da kultura lahko vpliva na izide shizofrenije in da so ti izidi boljši v državah v razvoju (Padma, 2014).

Zdi se torej, da gre pacientom v revnejših državah bolje, kljub omejenim zdravstvenim storitvam in infrastruktaram. Kulhara (2009 po Padma, 2014) ugotavlja, da je razlog za to lahko v različnem socialno-kulturnem okolju držav v razvoju, kjer je večja odvisnost od družinskih članov pri negi in pomoči ter boljša socialna podpora in socialna mreža. Nekateri

raziskovalci pa razloge predpisujejo manj togi naravi podeželskega življenja v državah v razvoju. Čeprav imajo ljudje s shizofrenijo v odročnih lokacijah omejen dostop do zdravstvenih storitev, pa so bolj vključeni v družbo, saj večkrat dobijo priložnost za delo (kot je delo na polju), kar jim pomaga pri vključevanju v družbo in premagovanju bolezni (Padma, 2014).

Znanstveniki raziskujejo tudi možen vpliv razširjene vadbe joge v Indiji na dober izid pri zdravljenju shizofrenije, saj joga vključuje telesno vadbo in meditacijo, ki potrjeno izboljšata simptome shizofrenije (Padma, 2014).

Joga ima več podtipov, ki se osredotočajo na samoregulacijo, samokontrolo, vadbo, kontrolirano dihanje, kontroliranje občutji, koncentracijo, meditacijo in samo-realizacijo. Joga vpliva na mentalno stanje, nevrotansmitorje, vnetja, stres, lipide in sekundarne prenašalce. Poleg tega naj bi joga zvišala nivo GABA kislin in prolaktina ter regulirala stresno os hipotalamus – hipofiza - nadledvična žleza (Balasubramaniam, Telles, Doraiswamy, 2013). Številne lastnosti joge so pokazale, da je lahko učinkovita tudi pri zdravljenju shizofrenije, saj izboljša kognitivne funkcije pri zdravih posameznikih in je koristna pri zmanjševanju stresa, te dve lastnosti pa lahko vplivata na relaps pri shizofreniji. Poleg tega ima joga pozitivne učinke na raven glukoze, holesterola in lipidov v krvi (Duraishwamy, Thirthalli, Nagendra in Gangadhar, 2007) Duraishwamy in sodelavci (2007) so preučevali učinek joge na zdravljenje shizofrenije in ugotovili, da izboljša socialno delovanje in splošno kvaliteto življenja pri shizofrenih bolnikih. Pacientom, ki so štiri mesece vadili jogo, je upadel skupni rezultat na PANSS lestvici, kot tudi na pozitivni in negativni podlestvici na podlestvici depresije.

6 SKLEPI

Olanzapin učinkuje na vse simptome shizofrenije in izboljša rezultat na BPRS lestvici, ki meri psihotične in čustvene simptome, PANSS skupni, negativni, pozitivni in depresivni lestvici. Bolje od klasičnih antipsihotikov zdravi negativne simptome, medtem ko pri pozitivnih ni razlik, saj klasični antipsihotiki dobro zdravijo pozitivne simptome. Splošne simptome shizofrenije izboljša bolje kot kvetiapin in risperidon in slabše od klopazina. Prav tako se po zdravljenju z olanzapinom izboljšajo kognitivni simptomi, posebno verbalno učenje in spomin, reakcijski čas, pozornost ter izvršilne funkcije, medtem ko vizualno učenje in spomin ne kažeta izboljšanja. Na testih kognitivnega Trail Making Rest A in B, Stroop Test B in Stroopov test pozornosti ter Wisconsinov test razporejanja kart kaže izboljšanje, vendar slabše od risperidona. Olanzapin izboljšuje agresijo in depresijo pri bolnikih s shizofrenijo.

Zelo pogosti stranski učinki olanzapina, ki se pojavljajo v več kot 10 % bolnikov so povečanje telesne teže, hiperprolaktinemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija in somnolenca. Olanzapin lahko povzroča ekstrapiramidne stranske učinke, vendar v manjši meri kot klasični antipsihotiki, zaprtja, nespečnost, omotico, ataksijo in zmanjšan libido. Najbolj zaskrbljujoč stranski učinek je povišanje telesne teže, saj presnovne nepravilnosti, ki se sprva kažejo kot povečanje telesne teže, lahko hitro vodijo v debelost, ki se skupaj z nepravilnim delovanjem lipidov in moteno toleranco za glukozo, lahko razvije v diabetes tipa II. Nadaljnje posledice stranskih učinkov so lahko kardiovaskularne bolezni, ki lahko zmanjšajo življenjsko dobo in povečajo pogostost kardiovaskularnih smrti med ljudmi z duševno boleznijo.

Točen mehanizem povečanja telesne teže zaradi olanzapina še ni znan, dokazano pa je, da je histaminski H_1 receptorski antagonizem najbolj povezan s povišanjem telesne teže, čeprav so pomembne tudi afinitete za α_{1A} , $5-HT_{2C}$ receptorje. Vnos olanzapina ima učinke na histaminske H_1 receptorje tako v arkvatnem jedru hipotalamusa, kot nižje ležečih regijah. Poleg tega olanzapin povečuje izločanje neuropeptida Y, ki sam spodbuja hranjenje in zavira porabo energije, s čimer pospešuje razvoj debelosti.

Hiperprolaktinemija nastane zaradi antagonizma D_2 receptorjev v hipofizi, ki povzroči blokado zaviralnega učinka dopamina in s tem povišano sproščanje prolaktina. To lahko privede do amenoreje in drugih hormonskih patologij ter spolnih motenj, kot je zmanjšan libido, motnje vzburjenja in motnje orgazma.

Hiperlipidemijo olanzapin povzroča posredno s povečanjem telesne mase, ki vodi do debelosti in dolgoročno povzroča hiperlipidemijo ter z neposrednim mehanizmom, ko poviša vrednost prostih maščobnih kislin v jetrih, kar povzroči prekomerno sproščanje lipoproteinov zelo nizke gostote, ki verjetno povzročajo hipertrigliceridemijo.

Hiperglikemijo olanzapin povzroči z antagonizmom na muskarinskih M_3 receptorjih in serotoninških $5-HT_{2C}$ v hipotalamusu.

Somnolenca je verjetno posledica visoke afinitete olanzapina za histaminske H₁ receptorje, za katere je znano, da povzročajo sedacijo.

Eden od ciljev naloge je bil presoditi, ali koristi zdravljenja z olanzapinom pretehtajo tveganja tega zdravila. Verjetno je to odvisno od vsakega posameznika, ki jemlje olanzapin, saj so stranski učinki bolj izraženi pri nekaterih posameznikih, v primerjavi z drugimi. Prav tako nekateri bolniki bolje prenašajo stranske učinke, drugi pa z njimi ne morejo normalno funkcionirati. V primeru, da so stranski učinki prehud, se lahko zamenja vrsto antipsihotika ali premisli o nefarmakološkem zdravljenju, kot je kognitivno vedenjska terapija. Nekateri pacienti lahko, po začetnem nekajletnem zdravljenju z antipsihotiki, opustijo njihovo uporabo in zadovoljivo funkcionirajo brez njih, ob uporabi drugih oblik zdravljenja.

Kognitivna vedenjska terapija se pogosto uporablja pri pacientih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z antipsihotiki. Izboljša pozitivne in negativne simptome, manj učinkovita pa je pri ljudeh, ki zanikajo svojo bolezen, imajo poleg shizofrenije tudi druge duševne motnje ali probleme z odvisnostjo. Pogosta je tudi uporaba družinske terapije, kognitivnega treninga in podpornih skupin.

V zadnjih letih se razvija zdravljenje duševnih motenj, vključno shizofrenijo, s pomočjo joge. Vadba izboljša pozitivne in negativne simptome, saj joga vključuje telesno vadbo in meditacijo, ki potrjeno izboljšata simptome shizofrenije.

Nadaljnje delovanje na področju zdravljenja shizofrenije, bi se moralo osredotočati na povečanje števila bolnikov, ki lahko zdravljenje z antipsihotiki nadomestijo z drugimi oblikami. Kognitivno vedenjska terapija in joga sta dobri alternativi, ki omogočata življenje brez stranskih učinkov antipsihotikov. Korak bližje temu bi bili, če bi tudi druge vrste terapij bolj aktivno vključili v bolnišnično zdravljenje in jih omogočili pacientom, tudi ko zapustijo bolnišnico.

7 LITERATURA

- [1] Adachi, H., Yanai, H. in Hirowatari, Y. (2012). The Underlying Mechanisms for Olanzapine-induced Hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 4 (3), 206-8.
- [2] American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4. izdaja). Washington, DC: American Psychiatric Association. Pridobljeno avgusta 2014 na <http://justines2010blog.files.wordpress.com/2011/03/dsm-iv.pdf>
- [3] American Psychiatric Association. (2010). *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia* (2. izdaja). Pridobljeno julija 2014 na <http://psychiatryonline.org/pdfacecess.aspx?ResourceID=243185&PDFSource=6>
- [4] American Psychiatric Association. (2013). *Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5*. Pridobljeno avgusta 2014 na <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
- [5] Balasubramaniam, M., Telles, S. in Doraiswamy, P. M. (2013). Yoga on our minds: a systematic review of yoga for neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry*, 3, 117.
- [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] Bevan, S., Gulliford, J., Steadman, K., Taskila, T., Thomas, R. in Moise, A. (2013). Working with Schizophrenia: Pathways to Employment, Recovery & Inclusion. *The work foundation*.
- [8] Bhana, N., Foster, R. H., Olney, R., in Plosker, G. L. (2001). Olanzapine An Updated Review of its Use in the Management of Schizophrenia. *Drugs*, 61 (1), 111-161.
- [9] Brunton, L., Lazo, J. in Parker, K.(2005). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (11. izdaja). New York: McGraw-Hill.
- [10] Brus, M., Novakovic V. in Friedberg, A. (2012). Psychotherapy for Schizophrenia: A Review of Modalities and Their Evidence Base. *Psychodynamic Psychiatry*, 40(4) 609–616.
- [11] Chen, V. C., Wang, T. N., Lu, M. L., Chou, J. Y., Ju, P. C., Wu, J. Y., Lin, Z. R., Ji, T. T., Chou, C. E., Lee, C. T. in Lai, T. J. (2011). Weight gain and ghrelin level after olanzapine monotherapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 632-635.
- [12] DailyMed (2013). Olanzapine tablet. Pridobljeno julija 2014 na <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=4464f13c-b9b9-4464-a05e-5b2cdc091fb2>
- [13] de Leon, J., Correa, J. C., Ruaño, G., Windemuth, A., Arranz, M. J. in Diaz, F. J. (2008). Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels. *Schizophrenia Research*, 98, 40–46.

- [14] Dollfus, S. in Petit, M. (1995). Principal-component analyses of PANSS and SANS-SAPS in schizophrenia: their stability in an acute phase. *Eur Psychiatry*, 10, 97-106.
- [15] Drevenšek, G. (2013). *Zapiski s predavanj*. Neobjavljeno gradivo.
- [16] Duraiswamy, G., Thirthalli, J., Nagendra H. R. in Gangadhar, B. N. (2007). Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia – a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scandinavica*, 116, 226–232.
- [17] European Medicines Agency. Brez datuma. *Annex 1 Summary of Product Characteristics*. Pridobljeno julija 2014 na http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000810/WC500043254.pdf
- [18] Francey, S. M., Nelson, B., Thompson, A., Parker, A. G., Kerr, M., Macneil, C., Fraser, R., Hughes, F., Crisp, K., Harrigan, S., Wood, S. J., Berk, M. in McGorry, P. D. (2010). Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophrenia Research*, 119 (1-3), 1-10.
- [19] Gao, K., Mackle, M., Cazorla, P., Zhao, J. in Szegedi, A. (2013). Comparison of somnolence associated with asenapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol relative to placebo in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1145–1157.
- [20] Harrow, M., Jobe T. H. inR. Faull, N. (2012). Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 42, 2145–2155.
- [21] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2009). Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008. Pridobljeno junija 2014 na http://www.ivz.si/zdravila_druge_publicacije?pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=6019&_5_AutoResize=false&pI=137-5.3.
- [22] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2010a). Register zdravil Republike Slovenije. Pridobljeno julija 2014 na <http://www.ivz.si/register/>
- [23] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2010b). Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. Pridobljeno junija 2014 na http://www.ivz.si/zdravila_druge_publicacije?pi=5&_5_Filename=2874.pdf&_5_MediaId=2874&_5_AutoResize=false&pI=137-5.3.
- [24] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2011). Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2010. Pridobljeno junija 2014 na <http://img-stari.ivz.si/1833-4301.pdf>
- [25] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. (2012). Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012. Pridobljeno junija 2014 na

http://www.ivz.si/zdravila_druga_publicacije?pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=6018&_5_AutoResize=false&pI=137-5.3.

- [26] Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, osebna komunikacija, 17. junij 2014.
- [27] Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P. M., Gheorghie, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371, 1085–97.
- [28] Kolb, B. in Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5. Izdaja). New York: Worth Publishers.
- [29] Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Duggan, L., Kissling, W. in Leucht, S. (2010). Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Review*, 3, 1–150.
- [30] Kores Plesničar, B. (2008). *Osnove psihofarmakoterapije* (druga izdaja). Maribor: Medicinska fakulteta, 2008.
- [31] Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W. in Davis, J. M. (2009a). How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 14, 429–447.
- [32] Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C. in Davis J.M. (2009b). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373, 31-41.
- [33] Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G. in Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382, 951-62.
- [34] Lieberman, J. A., Tollefson, G., Tohen, M., Green, A. I., Gur, R. E., Kahn, R., McEvoy, J., Perkins, D., Sharma, T., Zipursky, R., Wei, H. in Hamer, R. M. (2003). Comparative Efficacy and Safety of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Haloperidol. *Am J Psychiatry*, 160, 1396–1404.
- [35] Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M.S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, E. C., 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 (12), 1209-1223.
- [36] Meltzer, H. Y. in McGurk, S. R. (1999). The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25 (2), 233-255.
- [37] Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

- [38] Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E. in Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10 (1), 79-104.
- [39] Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F., Fleischhacker W. W. in Lieberman, J. A. (2012). Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry*, 17, 1206 – 1227.
- [40] 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
- [41] Mortimer A. M., (2007). Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191, 7-14.
- [42] National Institute of Health. (2009). *Schizophrenia*. Pridobljeno julija 2014 na <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia/schizophrenia-booket-2009.pdf>
- [43] Nestler, E. J., Hyman, S. E., in Malenka, R. C. (2001). *Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience (2. Izdaja)*. New York: McGraw-Hill, Medical Publishment.
- [44] Newcomer, J. W. (2005). Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 19, 1-93.
- [45] Padma, T. V. (2014). The outcomes paradox. *Nature*, 508, S14-S15.
- [46] PDSP K_i Database. Pridobljeno avgusta 2014 na <http://pdsp.med.unc.edu/>
- [47] Pharmacologyweekly. (2014). *What is an inhibitory constant (K_i) and how does it relate to understanding drug interactions?*. Pridobljeno avgusta 2014 na <http://www.pharmacologyweekly.com/articles/inhibitory-constant-Ki-drug-interactions>
- [48] Peuskens J., Mertens, C., Geerts, S., Gillain, B. in Van Vleymen, B. (2004). Open study evaluating the onset of antipsychotic action of olanzapine in the treatment of patients with schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 8, 199-204.
- [49] Purdon, S. E., Jones, B. D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S. R., Breier, A. in Tollefson, G.D. (2000). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (3), 249-58.
- [50] Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J.M., Flower R.J., in Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology (7. izdaja)*. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.
- [51] Reynolds, G. P. in Kirk, S. L. (2010). Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, 125, 169-179.
- [52] Sadibašić, B., Macić-Džanković, A., Sabić, A., Torlak, B., Lastrić, G. in Custović, A. (2014). The incidence of dyslipidemia (hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia) in

patients treated with the new generation of antipsychotic drugs compared to conventional therapy. *Medicinski Glasnik*, 1 (2), 350-5.

[53] Shelton, R.C. (2006). The return of fixed combinations in psychiatry: fluoxetine and olanzapine combination. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2 (2), 187–192.

[54] Shuler, M. K. (2014). Approaches to improve adherence to pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Patient Preference and Adherence*, 8, 701–714.

[55] Soderberg, M. M. in Dahl, M.L. (2013). Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*, 14(11), 1319–1336.

[56] Švab, V. (2001) *Priročnik o shizofreniji*. Radovljica: Didakta; Ljubljana: Organizacija za duševno zdravje – ŠENT.

[57] Tollefson, G. D., Beasley, C. M. Jr, Tran, P. V., Street, J. S., Krueger, J. A., Tamura, R. N., Graffeo, K. A. in Thieme M. E. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154 (4), 457-65.

[58] Volpato, A. M., Zugno, A. I. in Quevedo, J. (2013). Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35, 295-304.

[59] Weston-Green, K., Huang, X. F. in Deng, C. (2011). Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. *Behavioural Brain Research*, 217, 337-346.

[60] World Health Organisation. (1992). *ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva. World Health Organisation. Pridobljeno avgusta 2014 na

<http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>

[61] World Health Organization. (2014a). *Schizophrenia*. Pridobljeno julija 2014 na <http://www.who.int/topics/schizophrenia/en/>

[62] World Health Organization. (2014b). *Schizophrenia*. Pridobljeno julija 2014 na http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/

[63] Zipursky, R. B. (2014). Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor?. *The Journal of clinical psychiatry*, 75 (2), 20-24.

[64] Žvan, V. (1999). Shizofrenija, shizotipske in blodnjave motnje. V M. Tomori in S. Zihel (ur.), *Psihijatrija* (196 – 205). Ljubljana : Litterapicta.