

EFOP-2.2.0-16-2016- 00008

Pszichiátriai és addiktológiai gondozóhálózat fejlesztése

ANTIPSZICHOTIKUS TERÁPIA PRAKTIKUS KÉRDÉSEI A GONDOZÓI ELLÁTÁSBAN

Orvosi továbbképzés tananyaga

SZERZŐ:

Dr. Réthelyi János

Dr. Szekeres György

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

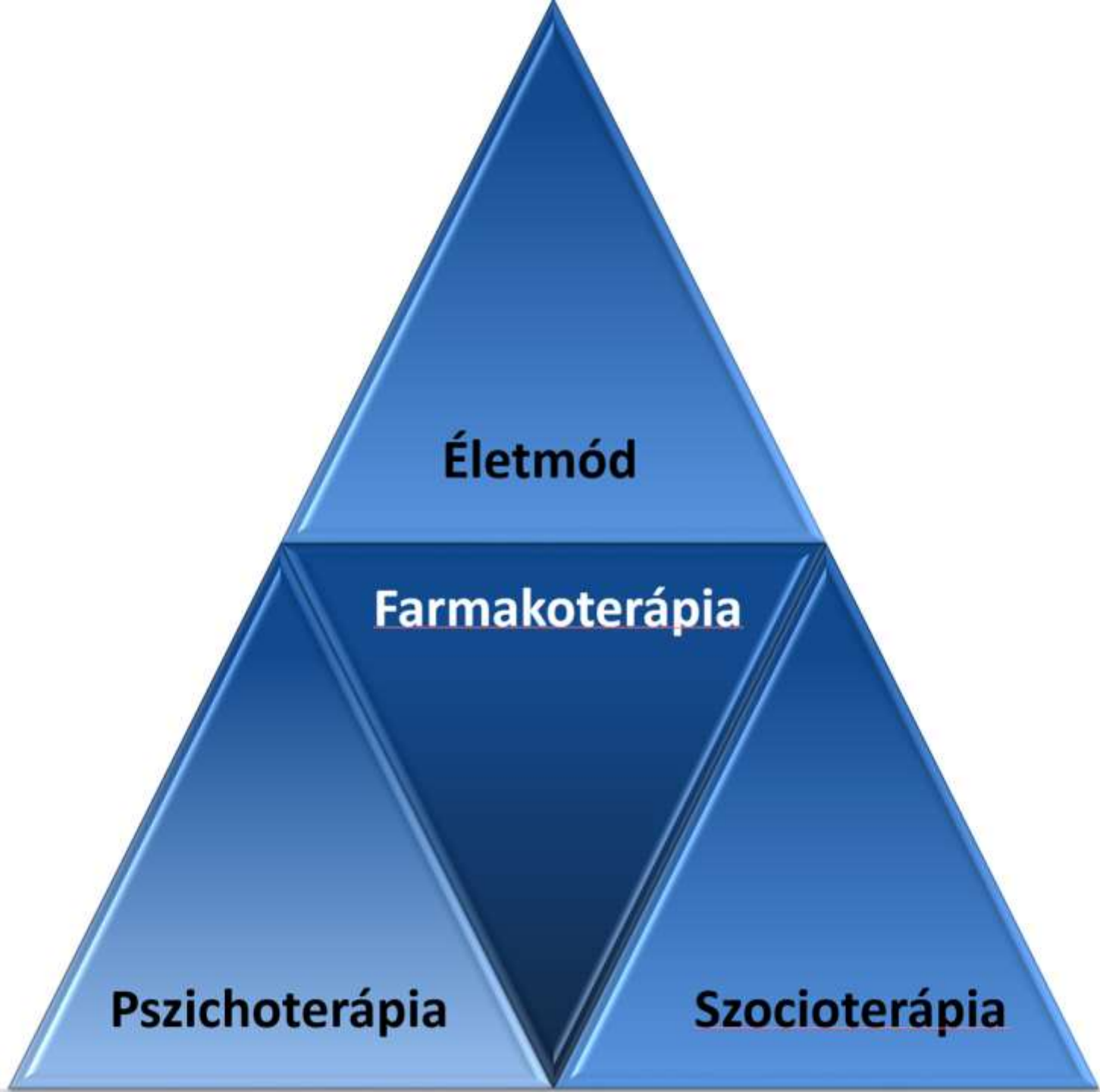
Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

FŐ TÉMÁK

- Antipszichotikus terápia indikációs köre
- Farmakoterápia céltünetei
- Antipszichotikum csoportok, hatásmechanizmus, mellékhatások
- A terápia fázisai
- Tartós kezelés kihívásai
- Tartós hatású készítmények
- Kombinációk kérdése



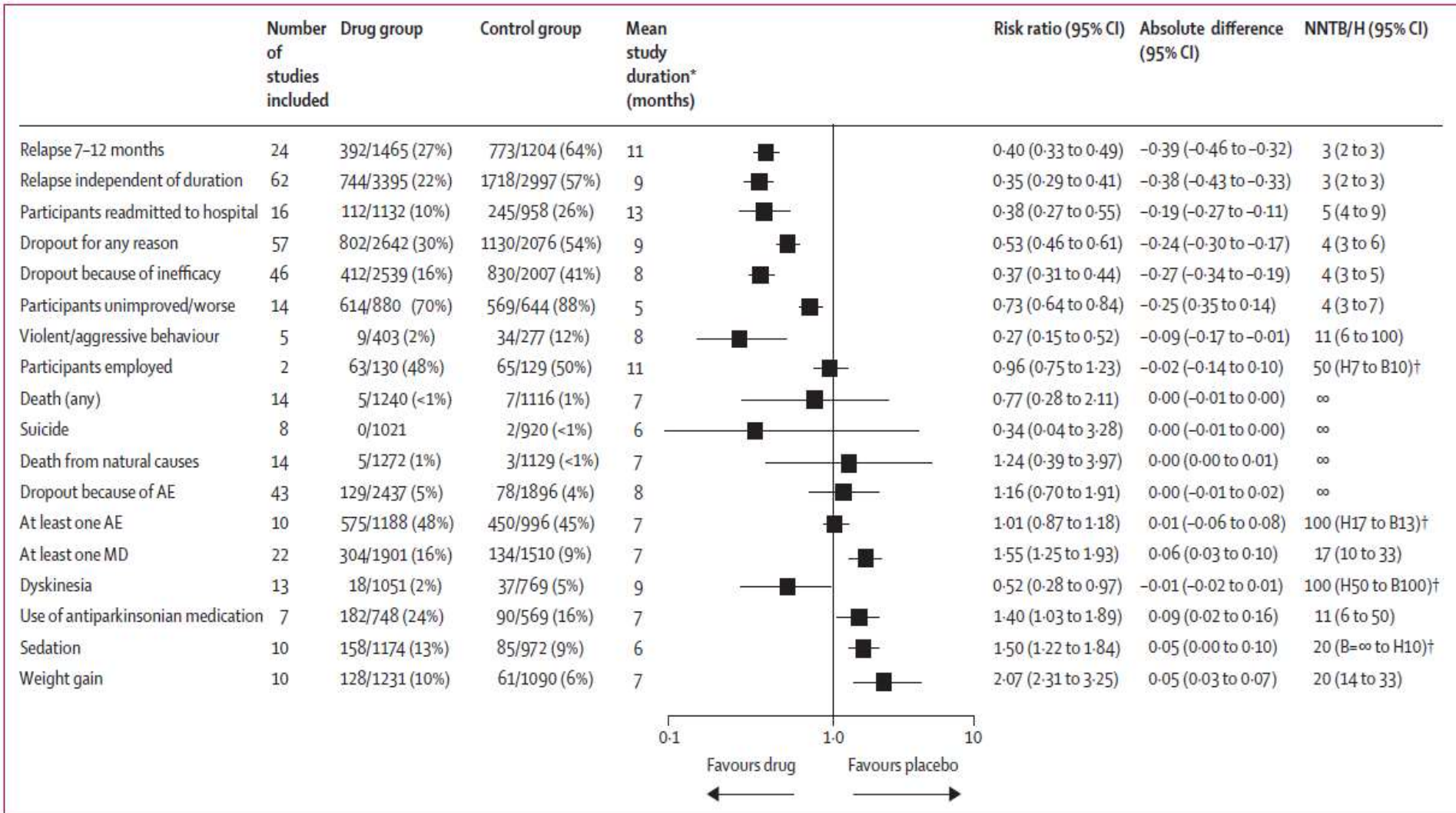
Életmód

Farmakoterápia

Pszichoterápia

Szocioterápia

EVIDENCIÁK



ANTIPSZICHOTIKUS TERÁPIA ALAPELVEI

- Nil nocere
- Racionális választás
- Előrelátó tervezés
- Türelem
- Kapott eredmény monitorozása
 - Terápiás hatás
 - Mellékhatás
- Kooperáció
 - Betegeinkkel
 - Szakmai alapelvekkel
 - Best practice

ANTIPSZICHOTIKUS TERÁPIA INDIKÁCIÓS KÖRE

- Pszichotikus zavarok:
 - szkizofrénia
 - szkizofreniform zavar
 - szkizoaffektív zavar
 - paranoid zavarok
 - rövid pszichotikus zavar
 - depresszió/bipoláris zavar pszichotikus tünetekkel
 - szer indukálta pszichotikus zavar
 - másként nem osztályozott pszichotikus zavar.
- Egyéb állapotokhoz társuló zavarok
 - értelmi fogyatékoság
 - demenciák

TERÁPIA INDÍTÁSA ELŐTT...

- Pontos diagnosztika
- Farmakológiai anamnézis megismerése
- Terápiás cél
- EKG
- Laborok
- TÁJÉKOZTATÁS
- PARTNERSÉG KIALAKÍTÁSA

ANTIPSZICHOTIKUS TERÁPIA KERETEI

- Evidenciák
- Alkalmazási előírások (Summary of Product Characteristics)
- Protokollok, útmutatók
- Finanszírozási protokollok

FARMAKOTERÁPIA CÉLTÜNETEI

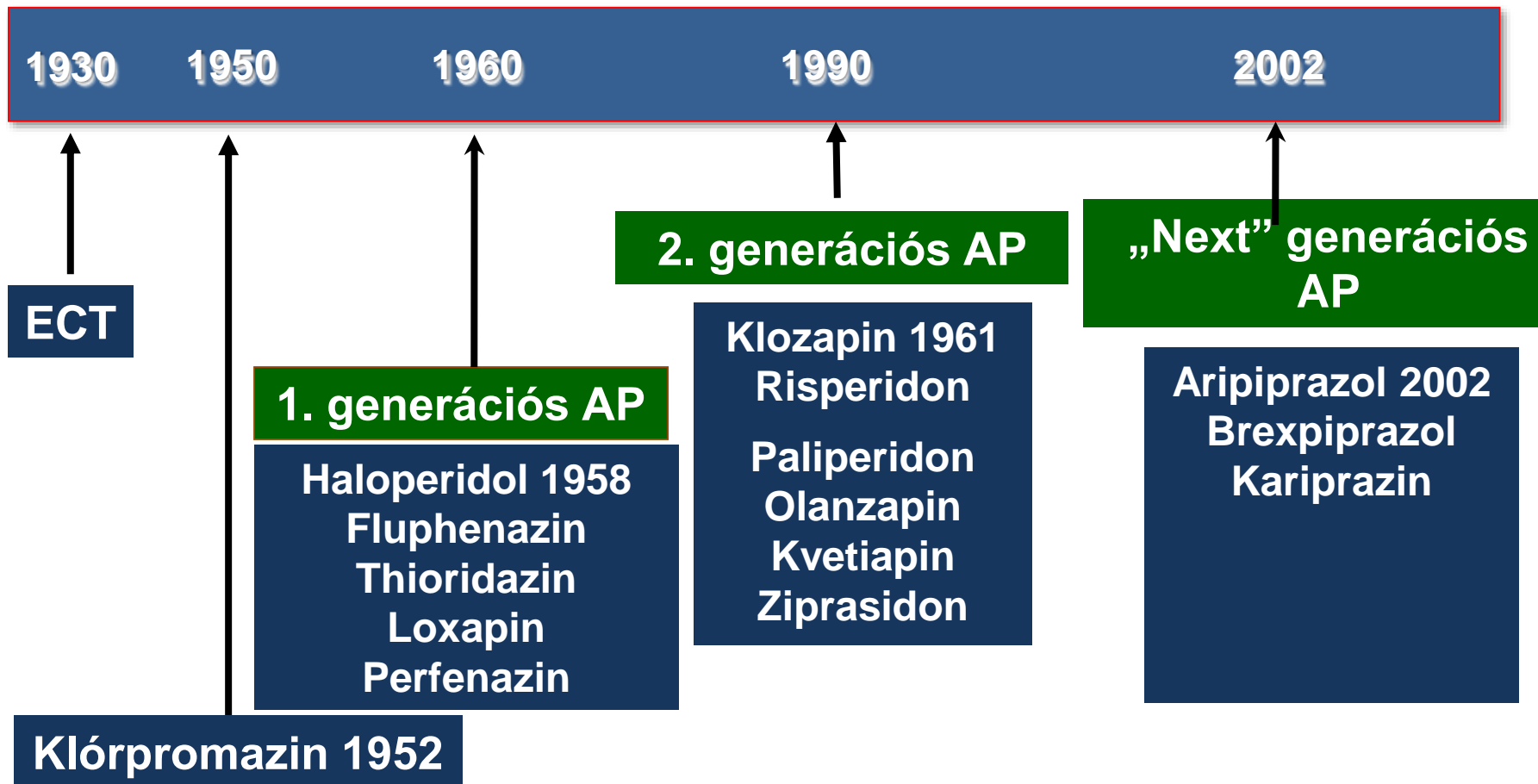
- Pozitív tünetek
 - Téveszmék
 - Hallucinációk
 - Agitált viselkedés
- Negatív tünetek
 - Anhedónia
 - Érzelmi színtelenség
 - Motiváció csökkenése
 - Szociális izoláció
- Hangulati tünetek
- Kognitív zavar tünetei

**FUNKCIONÁLIS
SZINT**

FARMAKOTERÁPIA CÉLTÜNETEI

- Terápiás válasz – remisszió – gyógyulás/felépülés
- Funkcionális remisszió

AZ ANTIPSZICHOTIKUMOK EVOLÚCIÓJA



ECT = electroconvulsive therapy.

Kapur et al. *Annu Rev Med.* 2001;52:503; Worrel. *Am J Health Syst Pharm.*

ANTIPSZICHOTIKUM CSOPORTOK

➤ Első generációs szerek

- haloperidol, flufenazin, flupentixol, cuklopentixol, tiaprid

➤ Második generációs szerek

- klozapin, olanzapin, kvetiapin
- lurazidon, risperidon, ziprazidon, paliperidon

➤ Harmadik generációs szerek

- aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin

ANTIPSZICHOTIKUM CSOPORTOK

- PIN-ek
 - klozapin, olanzapin, kvetiapin
- DON-ok
 - lurazidon, risperidon, ziprazidon, paliperidon
- Parciális dopamin agonisták
 - aripiprazol, amiszulprid, brexpiprazol, kariprazin

ANTIPSZICHOTIKUM CSOPORTOK

Jellegzetes receptor affinitási profillal magyarázható mellékhatás mintázat

DON-ok

- EPS
- Hiperprolaktinémia

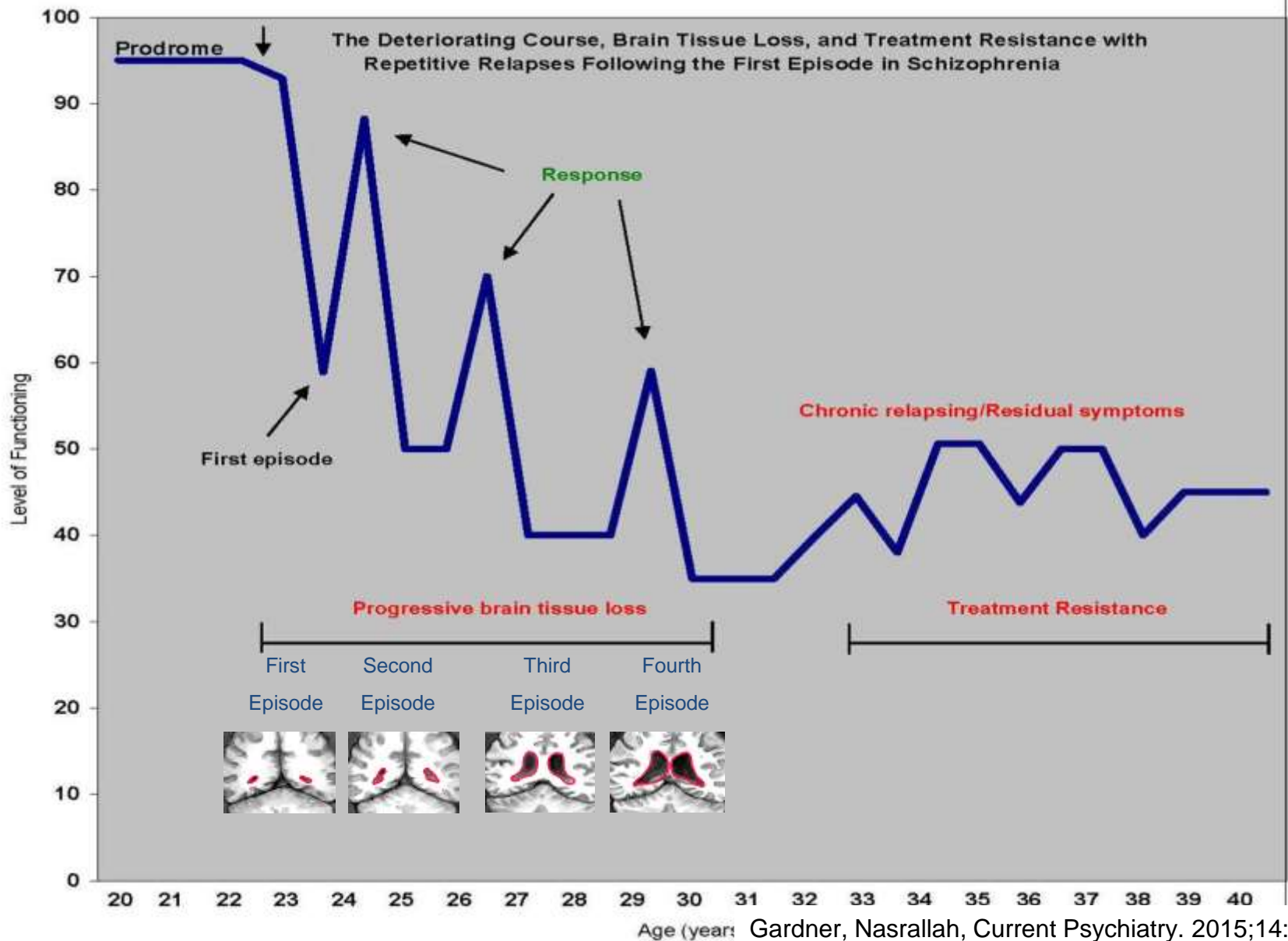
PIN-ek

- Szedáció
- Étvágynövekedés
- Metabolikus eltérések

TERÁPIA FÁZISAI A GONDOZÓBAN

- Korai fázis vs. krónikus szakasz
 - stádium modell
- Relapszus kezelése
 - korai jelek észlelése
 - adherencia tisztázása
- Fenntartó kezelés
- Kórházból elbocsátott beteg kezelése

A RELAPSZUSOK KÖVETKEZMÉNYEI



A SZKIZOFRÉNIA STÁDIUM MODELLJE

| | Prodroma (<5 év) | Korai fázis (+első 3 év) | Krónikus fázis |
|----------------------------------|--|---|--|
| Kórjelenségek | Progresszív agyi károsodások, neurokognitív hanyatlás kezdete | A prodromában kezdődött változások folytatódása és +/- tünetek kialakulása | Perzisztáló +/- és progresszív kognitív tünetek |
| Intervenciók célja, módja | Neuroprotekción: apoptózis kontrollja, oxidatív stressz mérséklése: antidepresszáns, omega3, kis dózisú antipszichotikum Pszichoszociális módszerek | Teljes remisszió & relapszusprevenció: CBT, családterápia, pszichoedukáció, optimális gyógyszeres kezelés; Kogníció monitorozása | Állapotstabilizálás & relapszusprevenció: Optimális gyógyszeres kezelés (klozapin!) Pszichoszociális intervenciók |
| Kívánatos eredmény | Átmenet kivédése | Teljes funkcionalitás visszanyerése (iskola, munka) | Funkcionalitás megőrzése, saját és mások biztonsága |

RELAPSZUS MEGELŐZÉS

- Edukáció
 - Betegeknek
 - családtagoknak
- Anozognózia felismerése
- Motivációs technikák
- Korai relapszusjelek felismerése
- Krízisterv
 - Gyógyszeres
 - Kontakt opciók

KÓRHÁZBÓL ELBOCSÁTOTT BETEG KEZELÉSE

- Terápiás cél kórházban vs. gondozóban
- Kommunikáció az ellátók között
 - Személyes
 - Zárójelentéssel keresztül
- Napi rutinhoz igazítani az antipszichotikus kezelést
 - Funkcionalitás prioritása
 - Tünetmentesség biztosítása
- További edukáció
- Folyamatos monitorozás

FENNTARTÓ KEZELÉS KIHÍVÁSAI

- Per os vs. tartós hatású injekciók
- Funkcionalitás monitorozása
- Együttműködés monitorozása
- Mellékhatások monitorozása

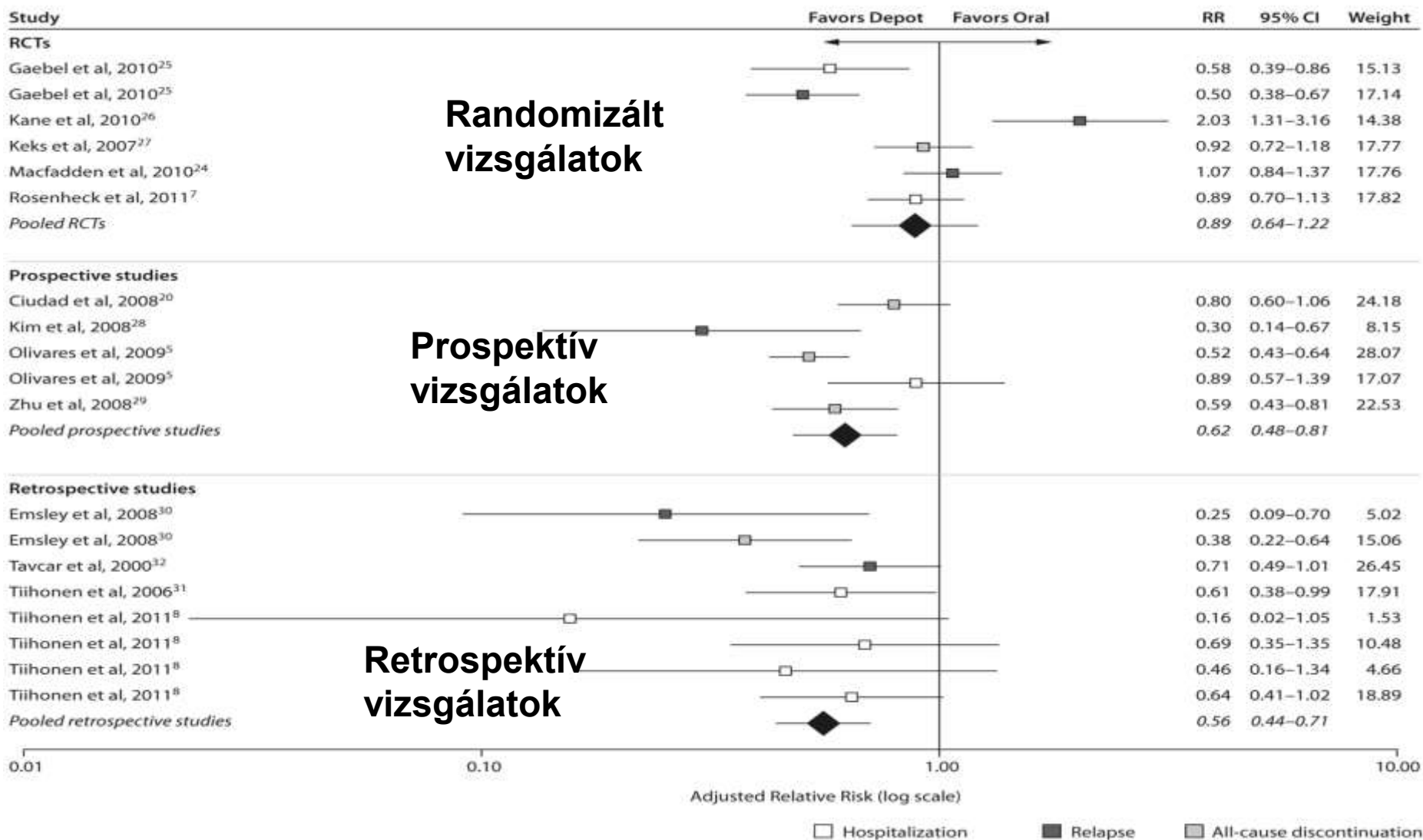
Mennyi ideig tartson az antipszichotikus terápia?

- Protokollok adnak választ
- Magyar protokoll lejárt
- Első epizód: 2-5 év (Galletly 2016)
- Multiepizódos beteg: megfelelő időtartamú, komprehenzív kezelés javasolt (Galletly 2016)
- Terápia hosszának determinánsa
 - Együttműködés
 - Mellékhatás

PER OS VS. TARTÓS HATÁSÚ KÉSZÍTMÉNYEK

Kirson et al. *J Clin Psychiatry* 2013;74:568–575

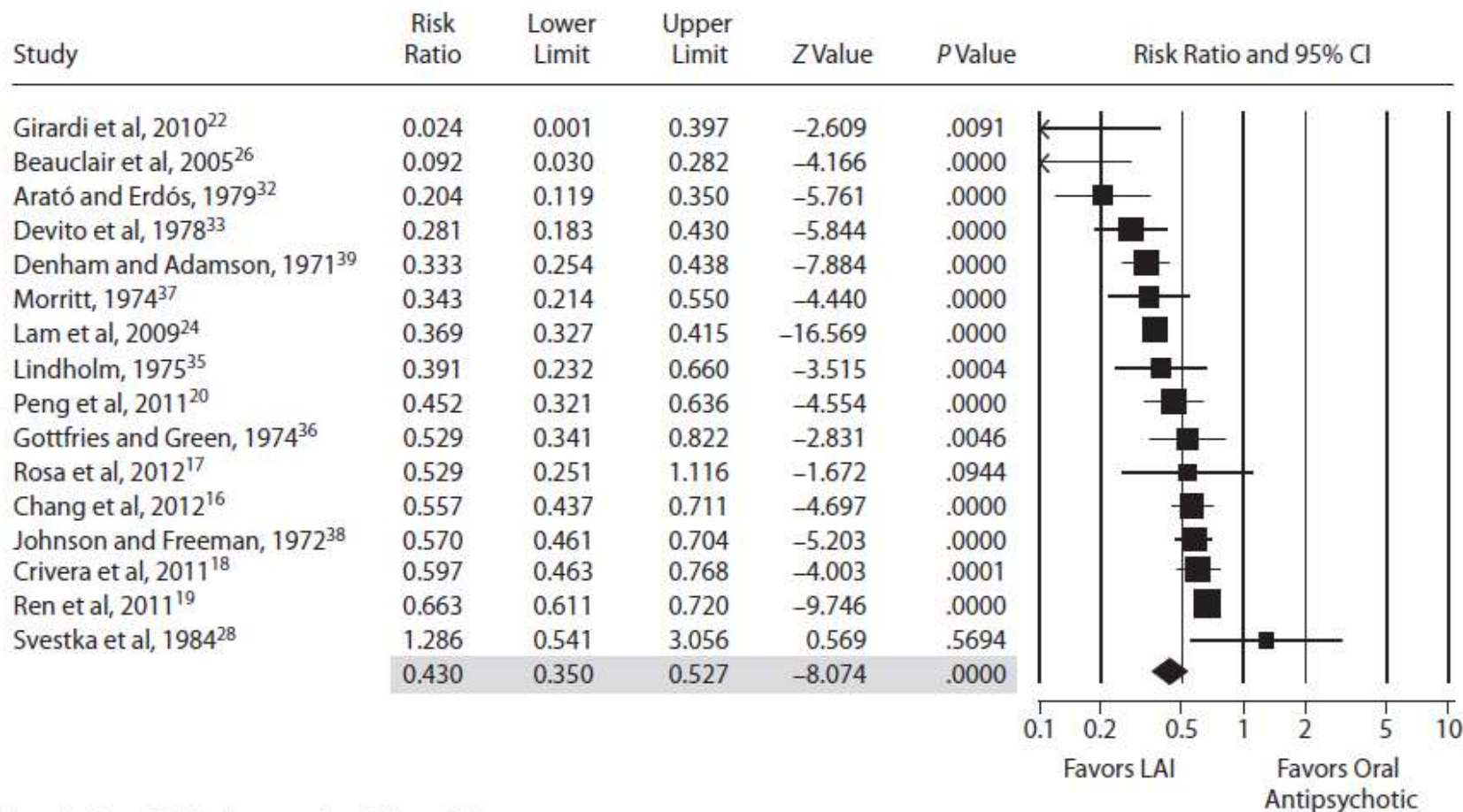
Figure 2. Meta-Analysis of Adjusted Risk Ratios, by Study Design



Abbreviations: RCT = randomized controlled trial, RR = risk ratio.

RELAPSZUS MEGELŐZÉS A TÜKÖRVIZSGÁLATOK TÜKRÉBEN

Figure 2. Hospitalization Risk



Abbreviation: LAI = long-acting injectable.

TARTÓS HATÁSÚ SZEREK FŐ JELLEMZŐI

Első generációs szerek

- Haloperidol
- Flufenazil
- Flupentixol
- Cuklopentixol

Második generációs szerek

- Aripiprazol
- Olanzapin
- Paliperidon
- Risperidon

TARTÓS ANTIPSZICHOTIKUS TERÁPIA MELLETT

- Alkalmazási előírásnak megfelelő ellenőrzések
 - EKG
 - Labor
 - Metabolikus jelek
 - EPS

METABOLIKUS MELLÉKHATÁSOK MONITOROZÁSA

- Családi anamnézis
- BMI, derékkörfogat
- Szérum triglicerid
- Szérum HDL-koleszterin
- Vérnyomás
- Éhomi vércukor

A MEGFELELŐ VÁLTÁSI STRATÉGIA KIVÁLASZTÁSA

| | Hirtelen váltás | Keresztittrálás | Átfedő váltás |
|------------------|---|--|---|
| Előny | Gyors Kevesebb tévesztés Ártalmatlan interakciók ritkábbak | Relapszus rizikója kisebb | Legkisebb relapszus kockázat Legritkább a megvonásos tünet |
| Hátrány | Relapszus és megvonási tünetek magas rizikója Szoros szupervízió szükséges | Inadekvát dózis | Kombináció miatt mellékhatás a leggyakoribb |
| Hol? | Osztály | Osztály: gyorsabb Gondozó: lassabb | Gondozó |
| Mikor? | Sürgős leállítás szükséges Alacsony dózissal LAI-ról | <u>Legtöbb esetben választandó</u> PIN-ről váltás esetében Időseknél mindenképp | „Lábadozó” beteg Magas relapszus kockázatú beteg |
| Mikor ne? | Klozapinról PIN-ről általában | Ha sürgős váltás kell | Ha sürgős váltás kell |

KOMBINÁCIÓK KÉRDÉSE

- Evidence based medicine vs. Medicine based evidence
- Terjedő gyakorlat
- Nincs magas szintű bizonyíték a nagyobb hatékonyságra
- Adherenciát csökkenti
- Mellékhatások összeadódnak
- Költséghatékonyság erősen kérdéses

POLIPRAGMÁZIA GYAKORISÁGA

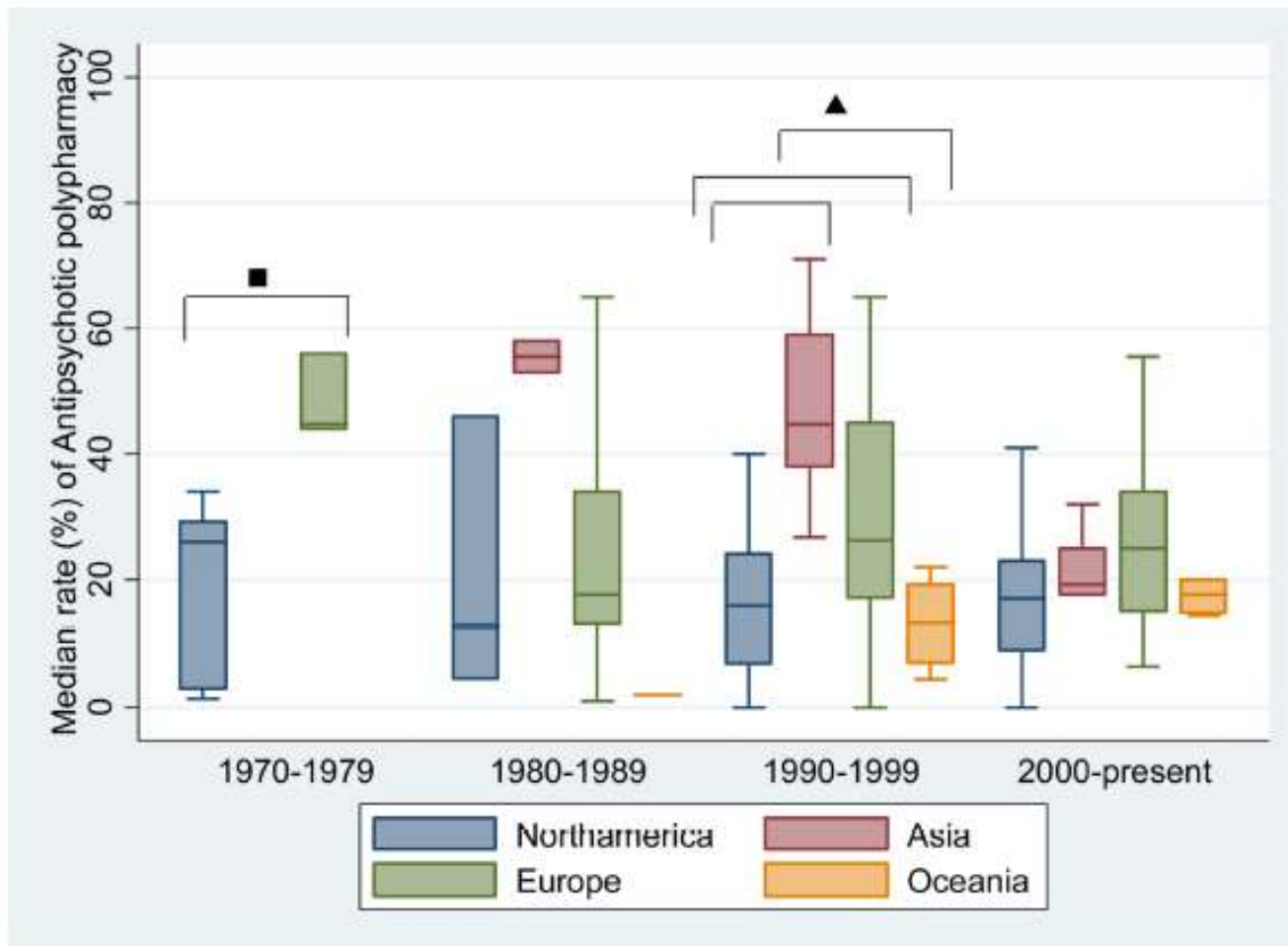


Figure 2.
Antipsychotic polypharmacy rate by decade and geographic region

AZ ANTIPSZICHOTIKUMOK KOMBINÁLÁSÁNAK HIPOTETIKUS OKAI

Aktivitás elérése a receptorok szélesebb skáláján

A terápiás hatás növelése a D2-receptor telítettségének optimalizálásával

AP-ok kombinálása

Egy bizonyos tüneti dimenzió megcélzása (affektív instabilitás, szorongás, inszomnia, agresszió)

AP dózis emeléshez kapcsolódó mellékhatás rizikójának csökkentése, amikor a cél a terápiás válasz fokozása

TERÁPIA REZISZTENCIA

A KOMBINÁCIÓKRÓL

Lehetséges célok, okok

Keresztitrálás
Félbemaradt keresztitrálás
Hatékonyság javítása
Különböző céltünetek kontrollja
Komorbid állapotok kezelése
Első AP dózisának csökkentése
Első AP mellékhatásainak csökkentése
Különböző beviteli utak
Ellátók közötti kommunikáció hiánya
Beteg/család választása, elvárása
Doktor habitusa
Piaci hatások

Aggályok

Szükségesnél magasabb ekvivalens dózis (nem tudunk 100%-nál több D2 receptort blokkolni!
Gyakoribb akut és krónikus mellékhatás
Atípusosság eltűnése
Előrelátható és nem várt interakciók
Nonadherencia fokozódó rizikója
Mit mi okoz?
Nincs rá bizonyíték
Nagyobb mortalitás(?)

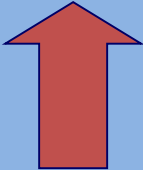
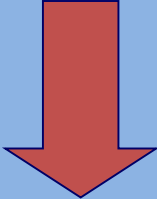
CITOKRÓM P450 ENZIMEK ÉS PSZICHIÁTRIAI GYÓGYSZEREK

| Enzim | szubsztrát | inhibítor | induktor |
|----------------|---|---|---|
| CYP1A2 | klozapin olanzapin | fluvoxamin, paroxetin ciprofloxacín | karbamazepin <i>dohányzás, orbáncfű, brokkoli, rostonsültek</i> |
| CYP2C19 | fluoxetin szertralin agomelatin triciklusos antidepresszánsok | fluoxetin fluvoxamin | karbamazepin |
| CYP2D6 | aripirazol klozapin olanzapin risperidon hagyományos antipszichotikumok | bupropion fluoxetin paroxetin duloxetin szertralin | karbamazepin <i>etanol</i> <i>orbáncfű</i> |
| CYP3A4 | aripirazol klozapin kvetiapin ziprazidon risperidon | -azol gombaellenes szerek makrolid ab-ok fluoxetin fluvoxamin szertralin <i>grapefruit</i> | karbamazepin fenitoin rifampin barbiturátok <i>fokhagyma, orbáncfű,</i> |

CYP, citokróm P450

de Leon et al. Psychosomatics 2005;46:262–273; Ereshefsky & Dugan. Depress Anxiety 2000;12:30–44; Flockhart. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine 2007 available at <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx> accessed May 2013; Oesterheld. Common Drug Cytochrome (CYP Table) available at http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php accessed May 2013

ADAGOLÁSI AJÁNLATOK KOMBINÁLT TERÁPIA MELLETT

| Kísérő gyógyszer | Ajánlott módosítás |
|--|--|
| CYP3A4 induktor (karbamazepin) CYP1A2 induktor (dohányzás) |  |
| Erős CYP3A4/1A2 gátlók (pl. grapefruit, fluvoxamin) Erős CYP2D6 gátlók (pl. bupropion, fluoxetin, paroxetin, duloxetin, szertralin) |  |

TEENDŐK „TERÁPIAREZISZTENCIA” ESETÉN

- Diagnózis felülvizsgálata
- Felszívódási problémák
- Metabolizációs eltérések: gyors vs. lassú
- Szerhasználat és testi betegségek
- Farmakológiai anamnézis
- Gyógyszerinterakciók
- Stresszorok szerepe – pszichoszociális, pszichoterápiás intervenciók
- LEPONEX

Az együttműködés problémája

LEPONEX

- Terápiarezisztens szkizofrénia
- Meggyőző hatékonyság
- Figyelmet igénylő, változatos mellékhatások
 - Rövid távon
 - Szedáció, antikolinerg tünetek, zavartság, nyálfolyás
 - Tartós szedés mellett
 - Metabolikus szindróma, EKG eltérések, bélmotilitás zavarai
- Kombináció kérdése

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE