

EFOP-2.2.0-16-2016- 000008

Pszichiátriai és addiktológiai gondozóhálózat fejlesztése

Farmakológia- Hangulatstabilizálók

Orvosi továbbképzés tananyaga

SZERZŐ:

Dr. Andrásy Gábor

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

TARTALOM

- Hangulatstabilizáló terápia célja
- Terápia indikációs köre
- Hangulatstabilizálók definíciója
- Hangulatstabilizálók
 - Lítium
 - Karbamazepin
 - Valproát
 - Lamotrigin
- Metabolizmus, interakciók
- Hangulatstabilizálók és terhesség
- II. generációs antipszichotikumok

HANGULATSTABILIZÁLÓ TERÁPIA CÉLJA

- Hangulat normál tartományban tartása
- Fázisok (depresszió, mánia, kevert) kezelése, kivédése
- Bipoláris zavar bázis terápiája

HANGULATSTABILIZÁLÓ TERÁPIA INDIKÁCIÓS KÖRE

➤ Bipoláris zavarok:

- Bipoláris I
- Bipoláris II
- Ciklotímia
- BPD Nos

HANGULATSTABILIZÁLÓK DEFINÍCIÓJA

- Pontos definíció nincs
- „Egy ágens, ami segít a mánia és a depresszió kezelésében, valamint a profilaxisban bipoláris zavar esetén.”
- „Hatékony a bipoláris zavar legalább egyik fázisában anélkül, hogy másik fázis fellángolását okozná.”

Keck, McElroy 2003

HATÁSMECHANIZMUS

- nincs egyetlen közös út
- érintett
 - glutamát-rendszer
 - GABA-rendszer
 - ic. jelátviteli rendszerek
 - arachidonsav-kaszád

HANGULATSTABILIZÁLÓK

- Lítium
- Antiepileptikumok: karbamazepin, valproat, lamotrigin
- II. generációs antipszichotikumok: quetiapin, olanzapin, aripiprazol,

TERÁPIA INDÍTÁSA ELŐTT...

- Pontos diagnosztika
- Részletes anamnézis
- Terápiás cél
- EKG
- Laborok (vérkép, májfunkció, vesefunkció, pajzsmirigy, ionok, vércukor)
- Tájékoztatás

FARMAKOTERÁPIA EFFEKTIVITÁSA BIPOLÁRIS ZAVARBAN

	akut mánia	akut depresszió	mánia relapszus prevenció	depresszió relapszus prevenció
Litium	++	++	++	++
Valproat	++	+	++	+
Karbamazepin	+	0	+	0
Lamotrigin	–	++	+	++
Olanzapin	++	+	++	+
Quetiapin	++	++	++	++
Risperidon	++	–	++	–
Ziprasidon	++	–	++	–
Aripiprazol	++	–	++	–
Paliperidon	++	0	0	0

LÍTIUM

- Legrégibb, leghatékonyabb
- Terápiás tartomány és toxikus tartomány igen közel
- Plazma szint gyorsan változhat
- Mellékhatásprofil
- Használata limitált

LÍTIUM

- Nem metabolizálódik
- Vesén át ürül (clearance kb $\frac{1}{4}$ GFR)
- Féléleletidő kb 24 h
- Steady state 3-4 nap
- Interakciók:
- p450-t nem érinti
- Vesét érintő gyógyszerek!!!!

LÍTIUM-KEZELÉS ELŐTT ELVÉGZENDŐ VIZSGÁLATOK

- belgyógyászati és ideggyógyászati vizsgálat
- vérkép, vércukor, szérumionok, májfunkció
- vesefunkció (általános vizeletvizsgálat, karbamid- és kreatinin-clearance)
- pajzsmirigyműködés (T_3 , T_4 , TSH)
- EKG

PROFILAKTIKUS LÍTIUM-KEZELÉS SORÁN ELVÉGZENDŐ VIZSGÁLATOK

- szérum lítium-szint
- az első 7-12 nap alatt 2 naponként,
- hetenként, kéthetenként, havonta,
- félév elteltével 3 havonta,
- 1-2 év után 4-6 havonként

MELLÉKHATÁSOK

➤ korai:

diszfória, fáradékonyság, székrekedés, tremor, izomgyengeség, hányinger, szédülés, fejfájás, viszketés, gyakori vizelés, szomjúság

➤ késői (1-2 év után): hipotireózis, elhízás, diabétesz inszipidusz

ÉVENTE ELVÉGZENDŐ VIZSGÁLATOK

- vesefunkció,
- pajzsmirigyműködés,
- EKG (45 év feletti életkorban félévenként),
- vércukor, vérkép vizsgálata

LÍTIUM-INTOXIKÁCIÓ

- Terápiás plazmaszint 0.6 -1.2 mEq/L
- 1.5 mEq/L <
- 2.0 mEq/L < intoxikáció
- 3.0 mEq/L < sürgős beavatkozás

Lítium intoxikáció tünete

➤ Enyhébb (kezdeti) tünetek:

Hasfájás, gyengeség, hasmenés, hányás, tremor, önkéntelen mozgások, izomgyengeség, álmoság

➤ 2.0 mEq/L fölötti vérszintnél:

Hiperreflexia, tachikardia, epileptiform rosszullét, agitáció, elkent beszéd, veseelégtelenség, hipertermia, önkéntelen szemmozgások, hipotenzió, konfúzió, delírium, kóma

LÍTIUMSZINTET BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK

	Lítium koncentráció	Kockázat
Diuretikumok		
- Thiazid	20-60% +	jelentős
- Kacs	0-40% +	relatív biztonságos, különböző mértékű
- K-megtakarító	0	nincs
- ozmotikus	40-60% -	relatív biztonságos, különböző mértékű
- metil xanthin	40-60% -	relatív biztonságos, különböző mértékű
ace inhibitorok	20-40% +	jelentős
angiotenzin II inhibitorok	0-20% +	relatív biztonságos
NSAID	0-40% +	relatív biztonságos, különböző mértékű
Ca-csat. blokkolók	0	relatív biztonságos

LÍTIUM - TERHESSÉG, SZOPTATÁS

- Teratogén –szívfejlődési zavar
- Placentán átjut – erősen nem javallt
- Tejbe átkerül – kontraindikált

ANTIEPILEPTIKUMOK - KARBAMAZEPIN

- Főképp fenntartó kezelésben hatékony
- Enziminduktor!

KARBAMAZEPIN - BEÁLLÍTÁS

- Rendszeres vérképpenőrzés
- Májfunkció!
- HLA-B 1502 allél -
Stevens-Johnson szindróma kockázatát
növeli!

TERHESSÉG, SZOPTATÁS

- Terhesség - malformációk kockázata nő
- Szoptatás – kb. a plazma cc fele megjelenik a tejben

ANTIEPILEPTIKUMOK- VALPROÁT

- Főként mániás fázisban ajánlott
- Májfunkció rendszeres ellenőrzése szükséges
- Teratogén: terhességben és szoptatáskor nem ajánlott
- Fiatal nőknek nem ajánlott (poliszictás ovárium szindróma)

ANTIEPILEPTIKUMOK - LAMOTRIGIN

- Akut esetekben kevésbé hatásos
- Biztonságos fázisprofilaktikum
- Beállítása lassú, de egyszerű
- Kevés gyógyszerkölcsonhatás
- Bőrtünetek, DRESS, HESS, TENS, Stevens-Johnson szindróma!

Lamotrigin beállítása

1. és 2. hét	3. és 4. hét	5. hét	Stabilizáló céladag (6. hét)
25 mg/nap (naponta egyszer)	50 mg/nap (naponta egyszer vagy két részletben adva)	100 mg/nap (naponta egyszer vagy két részletben adva)	200 mg/nap – szokásos céladag az optimális hatás eléréséhez (naponta egyszer vagy két részletben adva)

Lamotrigin metabolizmus

A lamotrigin glükuronidációját jelentősen gátló gyógyszerek	A lamotrigin glükuronidációját jelentősen indukáló gyógyszerek	A lamotrigin glükuronidációját jelentősen nem gátló és nem indukáló gyógyszerek
Valproát	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbitál Primidon Rifampicin Lopinavir/ritonavir Etinil- ösztradiol/levonorgesztrel kombináció Atazanavir/ritonavir	Oxkarbazepin Felbamát Gabapentin Levetiracetám Pregabalin Topiramát Zoniszamid Lítium Bupropion Olanzapin Aripiprazol

LAMOTRIGIN - TERHESSÉG

- Terhesség – eddigi adatok alapján biztonságos
- Szoptatás – tejbe átjut, ám az eddigi adatok szerint biztonságos

METABOLIZMUS ÉS GYÓGYSZERINTERAKCIÓK

hatóanyag	Fő metabolikus út	CYP metabolizáció	CYP Indukció	CYP gátlás	UGT metabolizáció	UGT indukció	UGT gátlás
karbamazepin	oxidáció	+ CYP3A4,	+ CYP3A4, 2C9, 1A2	-	-	+	-
lamotrigin	konjugáció	-	-	-	- UGT1A4	-	-
valproat	oxidáció/ konjugáció	+	+ CYP2C9	+ CYP2C9, 3A4	+		

TERHESSÉG, SZOPTATÁS

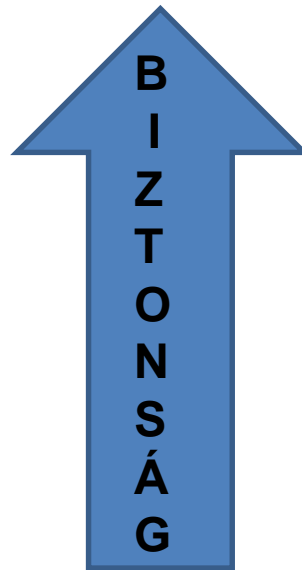
Hatóanyag	Terhesség	Szoptatás
Lítium	Csak ha nincs alternatív megoldás	Kontraindikált
Valproat	Csak ha nincs alternatív megoldás	Csak ha nincs alternatív megoldás
Karbamazepin	Relatív biztonságos	Relatív biztonságos
Lamotrigin	Relatív biztonságos	Biztonságos (?)

TERHESSÉG, SZOPTATÁS - ÖSSZEFOGLALÁS

- abszolút kontraindikáció nincs
- felvilágosítás, közös döntés!!
- legkisebb hatásos dózis
- antiepileptikumok **KOMBINÁLÁSa** a kockázatot növeli, **KERÜLJÜK!**

BIZTONSÁGOSSÁG

- Lamotrigin
- Karbamazepin
- Valproát
- Lítium



II.GENERÁCIÓS ANTIPSZICHOTIKUMOK

- olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, paliperidon
- használatuk terjed
- hatásos (minden fázisban és profilaktikumként is)
- alkalmazási előíratok szerint mániás pszichózis esetén használhatók

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE