

AKTUALNOŚCI

ZALECENIA W SPRAWIE STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH II GENERACJI

Przedstawione poniżej „Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji” stanowią zbiór praktycznych wskazówek dotyczących wskazań i przeciwwskazań do leczenia lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (LPIIG).

„Zalecenia” zawierają także informacje dotyczące wskazań szczegółowych do stosowania niektórych leków; pominięto wymienianie wskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków) w ogóle, gdyż prezentowane „Zalecenia” odnoszą się do szczególnej sytuacji, wynikającej ze zmian w zasadach refundacji LPIIG wprowadzonych w grudniu 2007 r.

Obecna wersja (datowana 25.09.2008) jest wersją poprawioną, uwzględniającą:

- 1. zmianę wskazania do stosowania ziprasidonu: zniesione zostały dotychczasowe ograniczenia stosowania tego leku jako leku II wyboru, co wynikało z doniesień o niekorzystnym wpływie tego leku na zaburzenie przewodnictwa w m. sercowym, obecnie nie potwierdzonym. Uważa się, że ryzyko zaburzeń przewodnictwa w m. sercowym podczas leczenia ziprasidonem jest zbliżone do ryzyka podczas leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi (poza sertindolem)*
- 2. zmiany najniższej dawki amisulprydu z 50 na 100 mg, ponieważ nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego leku podawanego w dawce 50 mg dziennie.*

Ogólne zalecenia stosowania LPIIG:

1. Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) powinno być uzasadnione klinicznie.
2. Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być uzasadniona klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowolający przy dotychczasowym leczeniu. Nie ma też uzasadnienia zmiana leczenia w sytuacji, gdy nie przeprowadzono następujących procedur:
 1. weryfikacji rozpoznania
 2. oceny współpracy chorego przy leczeniu
 3. oceny trafności doboru leku przeciwpsychotycznego
 4. oceny wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego
 5. oceny rachunku „korzyść : strata” wynikającego z perspektywy zmiany leku.
3. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na LPIIG bez uzasadnienia.

A. TABELA I. ZESTAWIENIE ZASAD LECZENIA LEKAMI PRZECIWPSTYCHOTYCZNYMI II GENERACJI

Lp	Nazwa leku	Zalecane dawki		Dawkowanie		Wskazania szczególne	Przeciwwskazania		Szczególne wymogi monitorowania
		min.-maks.	I epizod	dziennie	stopniowe		bezwzględne	względne	
1	amisulpryd	100-800	100-400	dawki podzielone	tak	objawy negatywne, objawy afektywne, aktywizacja chorych	hiperprolaktynemia, guz chromochłonny nadnerczy	poziom PRL	
2	aripiprazol	10-30	10-20	jednorazowo lub dawki podzielone	nie	objawy negatywne, uprzednia zła tolerancja innych leków		niepokój, pobudzenie	
3	kwetiapina	100-750	100-600	dawki podzielone	tak	objawy negatywne, średnie nasilenie objawów, objawy afektywne, nasilone objawy pozapiramidowe	wahania ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza hipotonia, omdlenia), cukrzyca, BMI ≥ 30	RR na początku leczenia, pomiar masy ciała, obwodu w talii	
4	olanzapina	5-25	5-20	jednorazowo lub dawki podzielone	nie	objawy pozytywne, objawy negatywne, niepokój, pobudzenie, bezsenność	zaburzenia metaboliczne, cukrzyca, BMI ≥ 30	mięsnia, nadwaga, BMI > 25, sedacja	
5	risperidon	1-6 (8)	1-5	dawki podzielone	tak	objawy negatywne, objawy pozytywne, aktywizacja chorych	hiperprolaktynemia,	objawy pozapiramidowe	poziom PRL

6	sertindol	12-20	12-20	jednorazowo	tak	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy pozytywne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji	zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, zespół wydłużonego odstępu QT, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia)	objawy pozapiramidowe	EKG, elektrolity (K, Mg)
7	ziprasidon	40-160	20-120	dawki podzielone, podczas posiłków	tak	objawy pozytywne, objawy negatywne,	zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia)	objawy pozapiramidowe	EKG, elektrolity (K, Mg)
7a	ziprasidon iniekcje domięśniowe	10-40	10-20	10-20 mg	ewentualnie kolejna dawka po 2-4 godzinach. Okres leczenia maksymalnie 3 dni	szybkie opóźnienie pobudzenia u chorych na schizofrenię	zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia) świeży zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca	objawy pozapiramidowe	EKG, elektrolity (K, Mg)
8	risperidon o przedłużonym działaniu	25-50 co 2 tygodnie	25-37,5 co 2 tyg.	podawanie doustne risperidonu lub innego neuroleptyku przez pierwsze 3 tygodnie leczenia	nie	nawrót objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami			

B. WSKAZANIA DO STOSOWANIA LPIIG OBJĘTYCH PRZEPISAMI DOTYCZĄCYMI REFUNDACJI:

Schizofrenia

C. SZCZEGÓLNE WSKAZANIA DO STOSOWANIA POSZCZEGÓLNYCH LPIIG OBJĘTYCH PRZEPISAMI DOTYCZĄCYMI REFUNDACJI:

- a) **sertindol**: chorzy, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, oraz dodatkowo, u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po uprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, lub chorzy, którzy źle tolerowali leczenie (sedacja, hiperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji
- b) **risperidon o przedłużonym działaniu**: chorzy, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy tych chorych przy leczeniu tymi lekami. Poprzez „udokumentowany uporczywy brak współpracy” chorego w leczeniu należy rozumieć długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego, co najmniej jedno z poniższych:
 1. niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zalecanej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku)
 2. stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza
 3. dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie
 4. niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków

D. SZCZEGÓŁOWE SYTUACJE KLINICZNE, W KTÓRYCH POSZCZEGÓLNE LPIIG NIE SĄ ZALECANE:

- a) amisulpryd: hiperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL
- b) aripiprazol: znaczne pobudzenie, agitacja,
- c) kwetiapina: niestabilizowane nadciśnienie tętnicze, skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi
- d) olanzapina: zespół metaboliczny, cukrzyca typu I lub II, BMI > 30
- e) risperidon: hiperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL, nasilone objawy pozapiramidowe
- f) sertindol: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca

- g) ziprasidon: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca, nasilone objawy pozapiramidowe
- h) risperidon o przedłużonym działaniu – patrz pkt. e)

E. ZASADY OGÓLNE MONITOROWANIA LECZENIA LPIIG:

1. Zasady leczenia LPIIG nie różnią się od zasad stosowania neuroleptyków w ogóle.
 - a) Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest zebranie wywiadu w kierunku chorób somatycznych, także chorób w rodzinie, palenia tytoniu, innych używek, diety i aktywności fizycznej oraz badanie fizykalne, pomiar RR i czynności serca.
 - b) Rekomendowane badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia obejmują: morfologię krwi, aktywność transaminazy asparaginowej i alaninowej, poziom bilirubiny, poziom kreatyniny, stężenie elektrolitów, glikemię na czczo, lipidogram na czczo. W uzasadnionych przypadkach należy rozważyć wykonanie oznaczenia poziomu prolaktyny i hormonów tarczycy (TSH, FT4).
 - c) Ponadto należy rozważyć wykonanie EKG. W przypadku wydłużenia odstępu QT do 500 msek konieczne jest odstawienie leku. Gdy wartość odstępu QT wynosi > 450 msek (do 500 msek) lub w przypadku wydłużenia o ponad 60 msek w porównaniu z wartością wyjściową (przed wprowadzeniem leku), utrzymywanie leczenia tym lekiem może być uzasadnione jedynie wtedy, gdy udowodniono brak skuteczności stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (klasycznych i II generacji). Warunkiem prowadzenia takiego leczenia jest stałe monitorowanie parametrów EKG.
 - d) Należy ocenić wskaźnik masy ciała (BMI) oraz zmierzyć obwód w talii.
2. W czasie leczenia zaleca się:
 - a) regularnie przeprowadzać badanie fizykalne, pomiar RR i czynności serca
 - b) w przypadku leków wpływających na odstęp QT wykonywać badania EKG w czasie zwiększania dawki leku, a następnie po osiągnięciu dawki docelowej.
 - c) oceniać masę ciała po 4 i 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące. Obwód w talii należy oceniać co 3 miesiące, potem co roku.
 - d) zbadać poziom glikemii na czczo, wykonać badanie morfologiczne krwi, aktywność transaminaz, poziom kreatyniny i elektrolitów co najmniej w 12 tygodniu leczenia, potem po 6 i 12 miesiącach leczenia, następnie raz w roku.
 - e) ocenić lipidogram na czczo po 12 tygodniach leczenia a następnie raz w roku.
 - f) w przypadku jakichkolwiek wątpliwości, wyników nieprawidłowych badań laboratoryjnych lub wystąpienia jakichkolwiek objawów chorobowych nie związanych ze schorzeniem podstawowym konieczne jest badanie fizykalne

chorego oraz wykonanie badań uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, ewentualnie konsultacja lekarza innej specjalności.

3. Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania LPIIG obejmuje także zdobywanie szczegółowych informacji (wywiad) dotyczących równoczesnego stosowania jakichkolwiek innych leków, zarówno psychotropowych, jak i innych, oraz substancji psychoaktywnych. W ocenie objawów niepożądanych, jak i sposobu postępowania przy wystąpieniu tych objawów, należy zawsze brać pod uwagę ewentualne interakcje z lekami stosowanymi jednocześnie z LPIIG.

F. ZASADY SZCZEGÓŁOWE MONITOROWANIA LECZENIA LPIIG:

- a) **amisulprzyd:** badanie poziomu PRL po 4-8 tyg. leczenia. W przypadku klinicznych objawów mogących sugerować wzrost poziomu prolaktyny (zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia libido) konieczne niezwłoczne badanie poziomu PRL, powtarzane co 2-4 tygodnie w czasie leczenia amisulprzydem. W przypadku stwierdzenia wartości PRL powyżej normy wskazane jest przerwanie podawania amisulprzydu i zmiana na inny lek przeciwpsychotyczny. Zalecany jest LPIIG lub lek klasyczny, z wyjątkiem sulpirydu. Należy unikać zmiany na risperidon lub haloperidol, raczej zastosować olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol. Jeżeli stosowanie innych leków niż amisulprzyd jest niemożliwe (poprawa stanu psychicznego chorego utrzymuje się jedynie przy leczeniu amisulprzydem), jako ostateczność można rozważyć:

- A) zmniejszenie dawki amisulprzydu i dodanie innego leku przeciwpsychotycznego, o niskim potencjale wywoływania hiperprolaktynemii (kwetiapina, olanzapina, aripiprazol) także w dawkach mniejszych niż zalecane;
- B) stosowanie jednocześnie z amisulprzydem leku obniżającego poziom prolaktyny (bromokryptyna, kabergolina) w dawkach możliwie najniższych, uzależnionych od zmiany poziomu PRL badanego co tydzień aż do chwili wyrównania poziomu PRL, a potem kontrolowanego co 4 tygodnie.

- b) **aripiprazol:** patrz zalecenia ogólne – pkt. E)

c) kwetiapina:

- I) wywiad dotyczący wahaní ciśnienia tętniczego krwi (ewentualne omdlenia, inne objawy wahaní ciśnienia krwi), pomiar ciśnienia krwi przed rozpoczęciem leczenia i codziennie przez pierwszy tydzień leczenia, następnie co 2 dni przez drugi tydzień leczenia i przy każdej następnej wizycie. W przypadku wystąpienia zmiany ciśnienia krwi, szczególnie hipotonii, konieczne jest dokonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca dwa razy dziennie (rano i wieczorem) przez cały okres, kiedy objawy takie się utrzymują. W takich przypadkach należy rozważyć zmianę dawki kwetiapiny, zmniejszenie tempa wzrostu dawki (w początkowym okresie

leczenia), ewentualnie zmianę dawkowania (większa dawka w godzinach wieczornych). Hipotonię leczy się, podając leki podnoszące ciśnienie tętnicze krwi (niketamid, midodryna). Hipertonie – odpowiednimi lekami przeciw nadciśnieniu; wskazana jest konsultacja z lekarzem internistą.

- II) pomiar masy ciała i BMI: przed rozpoczęciem leczenia, po 2 i 4 tygodniach leczenia i następnie co miesiąc. W przypadku stwierdzenia wzrostu masy ciała i/lub BMI, konieczne wprowadzenie odpowiedniej diety (posiłki podzielone, unikanie „przekąsek” między porami posiłków, ograniczenie tłuszczów zwierzęcych i cukrów, wzrost spożycia owoców, warzyw), zalecenie wzmocnienia aktywności ruchowej. Reszta zaleceń: patrz zalecenia dotyczące leczenia olanzapiną.

d) olanzapina:

Wywiad w kierunku zmian masy ciała, zaburzeń metabolicznych, obciążenia rodzinnego (otyłość, cukrzyca). Pomiar masy ciała, obwodu w talii i BMI przed leczeniem, po 2 i 4 tygodniach leczenia, następnie raz w miesiącu. W przypadku stwierdzenia wzrostu masy ciała i/lub BMI, konieczne wprowadzenie odpowiedniej diety (posiłki podzielone, unikanie „przekąsek” między porami posiłków, ograniczenie tłuszczów zwierzęcych, cukrów i innych produktów wysokokalorycznych, wzrost spożycia owoców, warzyw), zalecenie wzmocnienia aktywności ruchowej (ćwiczenia fizyczne). Zaleca się konsultację u dietetyka. W przypadku nieskuteczności wymienionych sposobów ograniczenia przyrostu masy ciała, konieczne jest przeprowadzenie rachunku „korzyść : strata”. Jeżeli chory chce dalej kontynuować leczenie, przyrost masy ciała nie jest dla niego problemem, jego ogólny stan jest dobry, a poprawa stanu psychicznego zadowalająca, można rozważyć kontynuację leczenia olanzapiną i utrzymanie sposobów ograniczenia wzrostu masy ciała. Jeżeli chory nie akceptuje przyrostu masy ciała lub jeżeli stan somatyczny chorego sugeruje, że wzrost masy ciała ma określone niekorzystne konsekwencje zdrowotne, należy zmienić leczenie na lek przeciwpsychotyczny o niższym potencjale powodowania nadwagi (aripiprazol, amisulpryd, risperidon, ziprasidon, lub lek klasyczny). Nie zaleca się zmiany leczenia z powodu przyrostu masy ciała z olanzapiny na klozapinę. Wskazaniem do odstawienia olanzapiny jest szybki wzrost masy ciała chorego (wartość graniczna BMI = 30) i wystąpienie objawów nietolerancji glukozy (poziom glukozy we krwi > 110 mg% w dwóch kolejnych badaniach przeprowadzonych na czczo w odstępie 1 dnia).

e) risperidon:

- I) wywiad w kierunku objawów hiperprolaktynemii, ewentualne postępowanie – patrz zalecenia dotyczące leczenia amisulprydem.
- II) wywiad w kierunku objawów pozapiramidowych. W przypadku wystąpienia objawów pozapiramidowych – zmniejszenie dawki risperidonu, dołączenie leku korygującego (biperiden, pridinol). W przypadku nasilonych i uporczywych objawów pozapiramidowych – zmiana leku na inny, o mniejszym potencjale wywoływania tych objawów (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol).

f) sertindol:

- I) wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca, oznaczenie stężenia elektrolitów (K, Mg),
- II) wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia, następnie co najmniej po 3 tygodniach i po 3 miesiącach leczenia. W uzasadnionych przypadkach zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG: co tydzień przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie raz w miesiącu. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odstępu QT powyżej 450 msek, lub w przypadku wydłużenia o ponad 60 msek w porównaniu z wartością wyjściową (przed wprowadzeniem leku) zaleca się zmniejszenie dawki sertindolu i kontrolę EKG codziennie aż do unormowania się odstępu QT. W przypadku utrzymywania się i/lub narastania wydłużenia odstępu QT do 500 msek konieczne jest odstawienie leku. Te same zasady obowiązują w przypadku wystąpienia jakichkolwiek skarg chorego dotyczących układu krążenia.

g) ziprasidon:

- I) wywiad w kierunku objawów pozapiramidowych. W przypadku wystąpienia objawów pozapiramidowych – zmniejszenie dawki ziprasidonu, dołączenie leku korygującego (biperiden, pridinol). W przypadku nasilonych i uporczywych objawów pozapiramidowych – zmiana leku na inny, o mniejszym potencjale wywoływania tych objawów (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol).
- II) wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca, oznaczenie stężenia elektrolitów (K, Mg). W przypadku wystąpienia objawów zaburzeń rytmu serca lub innych ze strony układu krążenia – konieczne wykonanie badania EKG i konsultacja lekarza internisty/kardiologa. W takich przypadkach należy rozważyć odstawienie leku i zmianę na lek przeciwpsychotyczny o niskim potencjale wywoływania zaburzeń ze strony układu krążenia (aripiprazol, olanzapina, kwetiapina).

h) risperidon o przedłużonym działaniu:

- I) wywiad w kierunku objawów hiperprolaktynemii, ewentualne postępowanie – patrz zalecenia dotyczące leczenia amisulprydem.
- II) wywiad w kierunku objawów pozapiramidowych. W przypadku wystąpienia objawów pozapiramidowych – zmniejszenie dawki risperidonu, dołączenie leku korygującego (biperiden, pridinol). W przypadku nasilonych i uporczywych objawów pozapiramidowych – zmiana leku na inny, o mniejszym potencjale wywoływania tych objawów (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol). W przypadku konieczności stosowania leku o przedłużonym działaniu – zmiana na klasyczny lek depot o jak najmniejszym potencjale wywoływania objawów pozapiramidowych (np. flupentiksol).

G. DOKUMENTACJA MEDYCZNA

1. W każdym przypadku zalecenia choremu LPIIG należy ten fakt odnotować w dokumentacji medycznej tego chorego i odpowiednio uzasadnić (rozpoznanie, dotychczasowe leczenie, przyczyny zmiany leczenia). Uwaga: zalecenie stosowania sertindolu, ziprasidonu lub risperidonu o przedłużonym działaniu dotyczy określonych grup chorych i adnotacja w dokumentacji medycznej musi uzasadniać stosowanie tych leków u takich chorych.
2. Jeżeli konieczne jest monitorowanie leczenia, adnotacje o prowadzeniu monitorowania muszą znaleźć się także w dokumentacji medycznej chorego.

Konsultant krajowy w dziedzinie psychiatrii

prof. dr Marek Jarema