

Dirençli Bipolar Olguların Yeni Antipsikotiklerle Kombinasyon Tedavileri, İlaç Etkileşimleri ve Polifarmasi Sorunu

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi - İstanbul

BP Bozuklukta Tedaviye Direnç Nedenleri

► DR.LA İLGİLİ:

- Yanlış tanı :
 - UP, BP, Sch, vb. karıştırma,
 - Uygun DDD vermeme: Ailesel öykü, hızlı döngü, karma v.b.
- Gereksiz antidepresan kullanımı (maniye kayma),
- Koruyucu tedaviye zamanında başlanmaması:
 - Aile öyküsü (+) / Şiddetli epizodlarda
 - ilk epizodda takibe al,
 - 2. epizodda ise ve idameyi düşün,
 - 3. hecmede MUTLAKA İDAME TEDAVİYE geçilmeli.

► HASTA İLE İLGİLİ:

- Erken başlangıç ve şiddetli ataklar,
- Komplians sorunları
- Tiroid v.b. endokrin bzkl.
- Komorbid hastalıklar
- Madde bağımlılıkları

► DİĞER:

- Psikososyal nedenler v.b.

Bipolar Bozuklukların Tedavisinde Prensipler

- ▶ Çifte Tedavi: Akut ve koruyucu
- ▶ Mani : Önce tedavi et, sonra kimyasallarıyla ilgilen,
- ▶ Valproat ve lityumu yükle; lamotrijini yavaş yükselt
- ▶ Antipsikotiklerin üstüne 2. DDD kullan
- ▶ Benzodiazepinleri antipsikotiklerin yerine kullan
- ▶ Kombinasyon tedavisi yan etkileri azaltır
- ▶ Hastalık kartı tut ve hasta ailesini eğit
- ▶ Kompliansı ve intihar riskini takip et
- ▶ Erken uyarı sistemleri geliştir
- ▶ Düzenli izle, telefonu kullan
- ▶ Alkol ve madde kullanmaya karşı koru
- ▶ Psikoterapi ve ilaç tedavisini birlikte uygula
- ▶ Lityumu yavaş yavaş azalt
- ▶ Lityumun kesilmesini takiben ilk 5 ayda %50 relaps olur!
- ▶ Eğer faydalıysa konservatif tedavi et
- ▶ Radikal tedavi sadece yetersiz yanıtta yapılmalıdır

KORUYUCU İLAÇ SEÇİMİ

- ▶ İlk seçim DDD, sonra diğerleri,
- ▶ BP I, BP II ye göre,
- ▶ Belirtilerin şiddetine göre,
- ▶ Psikotik semptomlara göre,
- ▶ Hızlı döngülü, olup olmamaya göre,
- ▶ Uzun dönemde hastanın tolerabilitesini düşün,
- ▶ Aile öyküsü varsa erken profilaksiye başla.
- ▶ Hasta tercihine göre.

Nisan 2002 APA BP Bozukluklar Pratik Klavuzu Tedavi Önerileri

- İlaç tedavileri Roma rakamları ile üç tedavi kategorisine ayrılmıştır:
 - I) Önemli derecede klinik güvenilirliktekiler,
 - II) Orta derecede klinik güvenilirliktekiler,
 - III) Kişisel tecrübeler ve olgu bildirimlere dayananlar.

ABD Sağlık Araştırması ve Kalite Ajansı Kanıt Sınıflama Sistemi

Evidence

Class

Source of Evidence

Examples of Source of Evidence

A	Randomized or other controlled trials	Randomized, controlled trials of agent versus placebo or active agent; other controlled trials with treatment assignment independent of subject characteristic, time of presentation, etc., maybe trials with parallel-groups design or within-subjects design (ABA) alternating between agent (A) and no agent, placebo, or active control (B)
B	Well-designed clinical studies	Open studies with a priori design and follow-up period of designated endpoint; pre/post mirror-image studies with “post” period designed a priori
C	Case series, case reports, retrospective chart reviews with quantitative outcome data	Prospectively gathered data on a series of patients followed in treatment; retrospective chart review after implementation of an intervention

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
BP Bozuklukların Biyolojik Tedavi Klavuzları-III) 2004
PORT (*Patient Outcome Research Team*) Önerileri
(Lehman ve Steinwatch)

- ▶ **A Düzeyi:** İyi araştırma temelli kanıtlar.
RCT-çift kör (RDB)>3; bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu.
- ▶ **B Düzeyi:** Yeterli araştırma temelli kanıtlar.
 - RCT -çift kör (RDB) >2;bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu ve /veya >50 olguluk>1prospektif naturalistik çalışma.
- ▶ **C Düzeyi:**
 - RCT -çift kör (RDB) >1;bu çalışmalardan >1 plasebo kontrollu ve 1 prospektif açık etiketli (POL) naturalistik çalışma veya >10 olguluk>2 prospektif naturalistik çalışma.
- ▶ **D Düzeyi:**
 - >10 olguluk prospektif olgu çalışması.
 - Veya geniş retrospektif kart analizi çalışması + uzman görüşü desteği.
- ▶ *En az 12-18 1y süreli çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır.*

APA 2002 Practice Guideline for Bipolar Disorder

- ▶ Akut karma veya manik epizodlar:
 - Ciddi manik veya karma epizodlar:
 - ▶ Lityum / valproat + antipsikotik
 - ▶ Atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere tercih edilmeli
 - Daha hafif hastalarda: lityum, valproat veya olanzapin gibi antipsikotiklerin monoterapisi
- ▶ Sürdürüm Tedavisi:
 - Valproat, lityum veya remisyonu sağlamakta kullanılan diğer ilaçlar

Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision).
Am J Psychiatry. 2002;159(Suppl4):1-50.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2003 Guidelines

- ▶ Akut bipolar mani, *hafif-orta*
 - İlk seçenek:
 - ▶ Lityum
 - ▶ Valproat
 - ▶ Atipik antipsikotik (en iyi veri: olanzapin veya risperidon)
 - ▶ Karbamazepin (sınırlı veri)
 - İkinci Seçenek:
 - ▶ DDD'yi 2. DDD ile veya atipik antipsikotik kombine et veya DDD'yi değiştir
 - *Gerektiğinde benzodiyazepin ve/veya düşük potensli/atipik antipsikotikle ek tedavi*

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2003 Guidelines (*devam*)

- ▶ Akut bipolar mani, şiddetli
 - İlk seçenek:
 - ▶ Lityum
 - ▶ Valproat
 - ▶ Karbamazepin (sınırlı veri)
 - 2. Seçenek:
 - ▶ İki DDD'nin kombinasyonu (tercihen antikonvülzan + lityum)
 - 3.seçenek:
 - ▶ EKT
 - *Gerektiğinde benzodiyazepin ve/veya düşük potensli/atipik antipsikotikle (enjektahl) ek tedavi*

Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.

Haziran 2004 WFSB Guidelines for Biological Treatment of BP Disorders, Part III: Maintenance Treatment

Bipolar I Hızlı Döngülü (-)	Bipolar I Hızlı Döngülü (+)	Bipolar II Hızlı Döngülü (-)	Bipolar II Hızlı Döngülü (+)	Şizoafektif
Li (A)	Li + CBZ/VLP (C)	Li (C)	LTRG(C)	Li (C) Şizo >ise=> Atipik AP (C)
Mani => Atipik AP OLZ (A) Depresyon => LTRG (A)	Mani => Li (C),OLZ (D) Depresyon => LTRG (D)	CBZ (D)	VLP (D)	CBZ (C)
VLP (B)	CBZ (D) KLZ (D)	LTRG (-),VLP (-) Depresyon=> Modern AD	CBZ (-) Li (-)	VLP (D) Atipik AP (-)
CBZ (B) Şiddetli Mani => CLZ; RİSP(D) Şiddetli Depr => Modern AD + DDD (D), İdame EKT	Nimodipin (B)	Atipik AP (-), İdame EKT (-)	Nimodipin (-) Atipik AP (-)	Tipik AP (-), İdame EKT (-) <i>World J Biol Psychiatry uly 2004 5:120-135</i>

► A. Hipomani / mani

- Lityum veya klonazepam / lorazepam (Uyku Bzkl)
- Psikotik bel.=> AP. **Atipik antipsikotik (OLZ ,v.b.)**

► B. Depresyon tedavisi (*tiroidi kontrol et*)

1. Tek depresif hecme

- a. Bupropion
- b. SSRI
- c. Venlafaxin
- +
 - i. Potensizasyon için T3/ Li
 - ii. Başka gruptan AD veya MAOI

2. Rekkürent depresyon

- d. 2.DDD ekle (Li veya LTRG) sonra a, b, c
 - +
 - i. Potensizasyon için T3/ Li
 - ii. Başka gruptan AD veya MAOI

3. Rekkürent psikotik

- e. EKT
- f. Atipik AP (SDA)
- g. Klonazepam veya lorazepam.

► C. Döngülü

► 1. Hızlı Döngülü

- a. Hafif hipomani_ yukarıdaki antidepresanlar
- b. Bipolar I veya II – 2. DDD ekle

► 2. Ultrarahızlı/ultradian

- c. 2. DDD (Li/CBZ) Ekle
- d. 3. DDD (Li/CBZ) Ekle(Li/CBZ) + T3
- e. Kalsiyum Kanal Blokeri (nimodipin /isradipin)
- f. lamotrigine
- g. Yüksek doz tiroid hormonu
- h. SDA
 - Olanzapin
 - Risperidon
 - Klozapin
- ?Trimipramin
- i.Klonazepam / lorazepam
- j. Tipik AP
- k. EKT

► D. İnatçı Olgular

- 1. En üst doz
- 2. Hakim belirtiye göre ogmentasyon
- 3. Etki mekanizması farklı gruptan seç

Avantaj	Li+	VPA	CBZ	LTG	OLZ	OXC	O-3	VER	CLZ	Diger Atipik APler
Deneyim	++	++	++	++	++			+	+	
Yan etki az ve kısa süreli						+	+			
Uzun dönem de riskler daha az	+	+	+	++		++	+++	++		
<i>Kilo sorunu yok</i>			+	+		+	+	+		ariprazol, ziprasidon
Ucuz	++	++	++				++	++		
<i>Hızlı antimanik</i>	+	++			++					Ketiapin , risperidon, amisulpirid
<i>İdame iyi</i>	+	+		+	+		+			
Gebelikte emniyet				?			?	?		
Emzirmede emniyet							+++			

Bipolar Bozuklukta Psikotik Belirtiler

► Prevalans:

- Klinisyen değerlendirmesinde hastaların %55'inde en az bir psikotik semptom
- Hastaların kendi bildirimleriyle %90'ında en az 1 psikotik semptom

► Manide depresyona göre daha sık

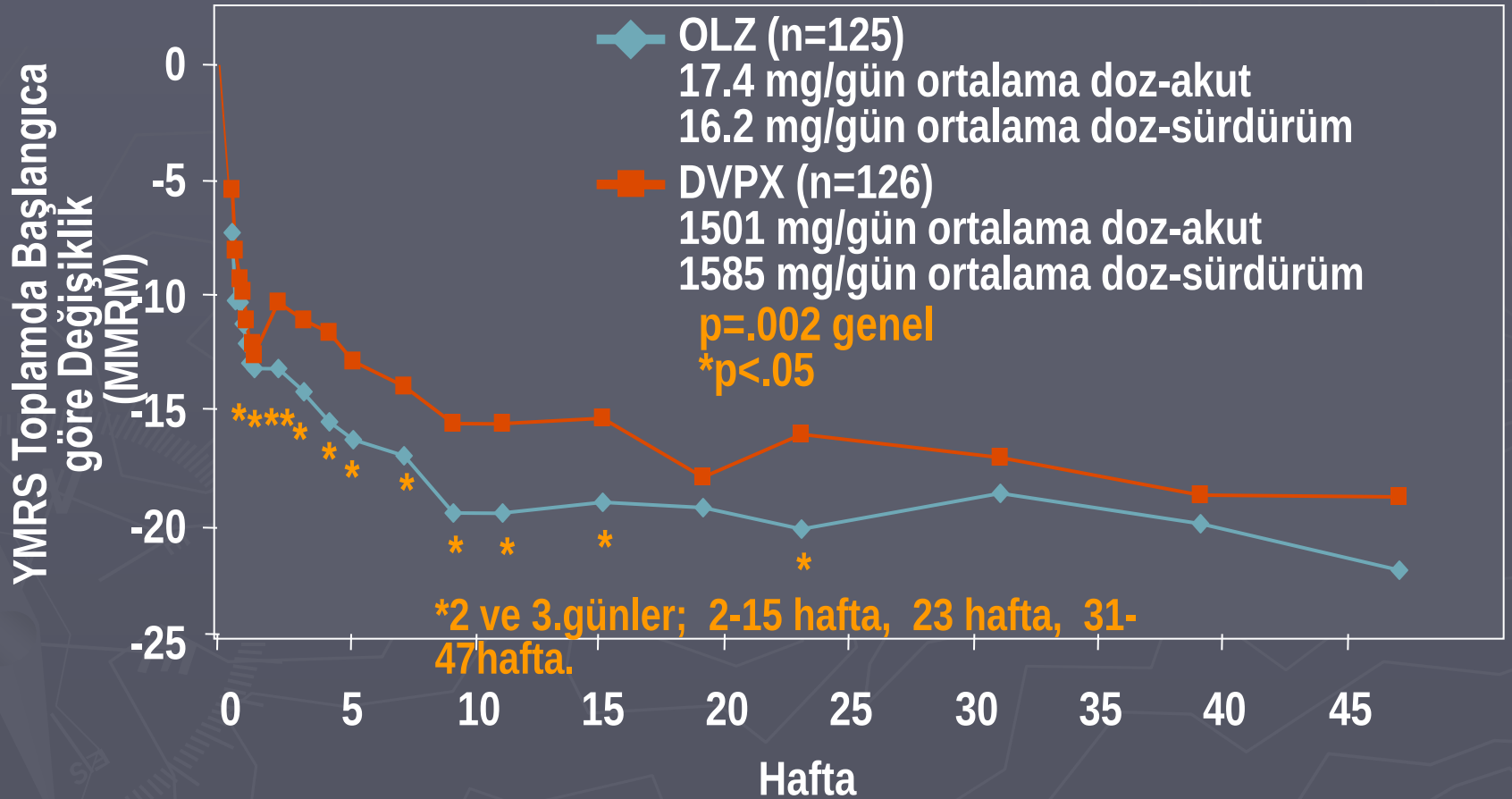
► Yineleme oranları 2-3 kat yüksek

Goodwin FK, Jamison KR, 1990; Keck Jr. PE et al, 1998; Pope HG, Lipinski JF, 1978; Tohen et al, 1990

Yeni Antipsikotiklerin (Amisulpirid ve SDA'ların) Yan Etkileri

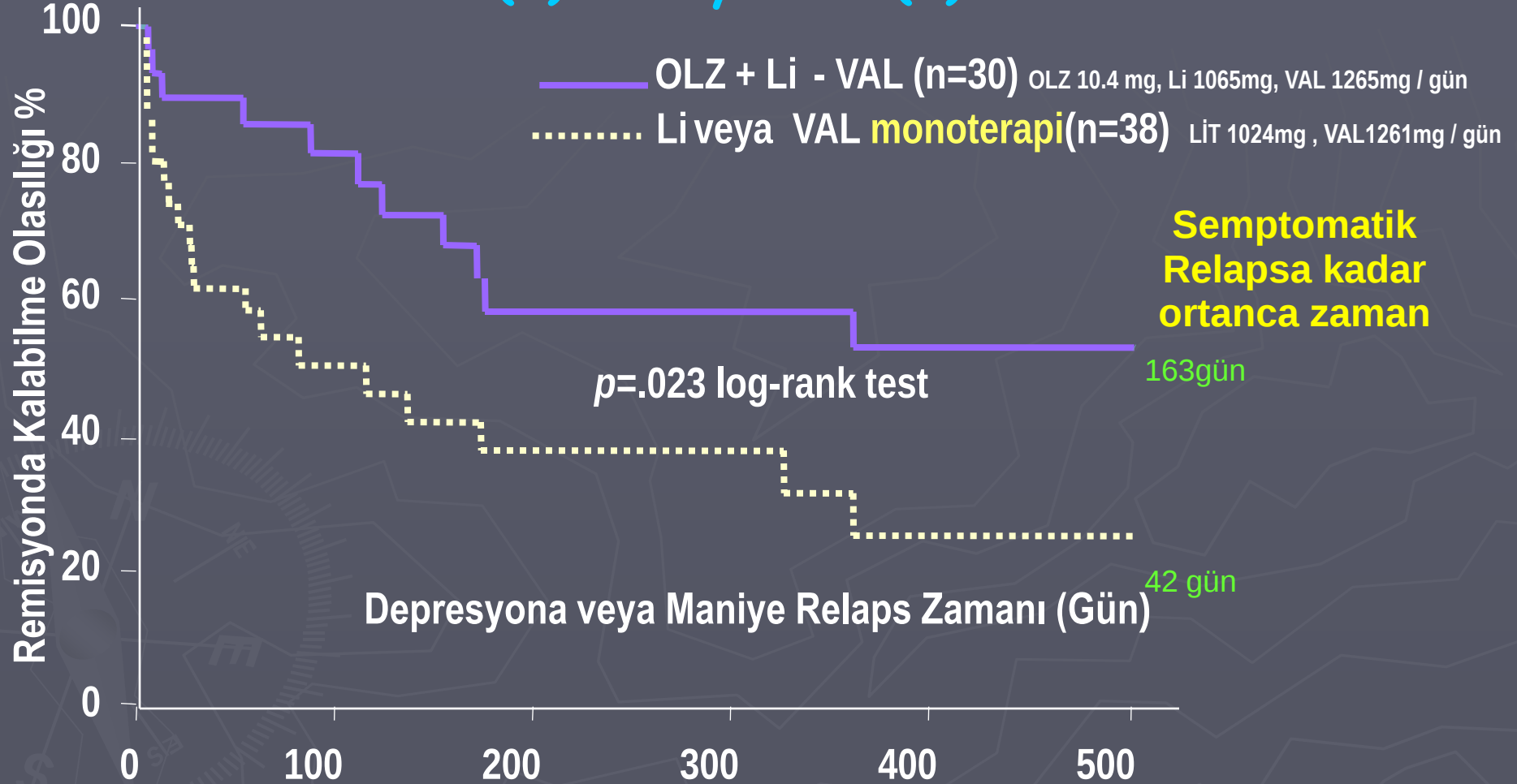
	Se- das- yon	EPS	Orto- statik HT	Kilo artışı	PRL artışı	Salivas- yon artışı	Trans- aminaz- larda artış	Hemat oljik	EKG'de QTc uzaması
Klozapin	+++ +	-	++++ +	++++ +	-	++++	+	++++	+
Amisulprid	+	+++	+	++	+++	+	-	+	++
Risperidon	+	+++	++	++	+++	+	-+	+	+
Olanzapin	+++	++	+	++++	++	++	++	++	+
Ketiapin	+++	+	+++	++	+	+	+	+	+
Ziprasidon	+++	++	+	+	++	+	+	+	+++

BP Bozukluk İdame Tedavisinde Olanzapin X Divalproeks



Tohen M, et al _Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry. 2003 Jul;160(7):1263-71.Am J Psychiatry 2003; 160:1263-1271

Relapsın Engellenmesinde, OLZ + Li veya VAL + Li OLZ(-) Li veya OLZ(-) VAL

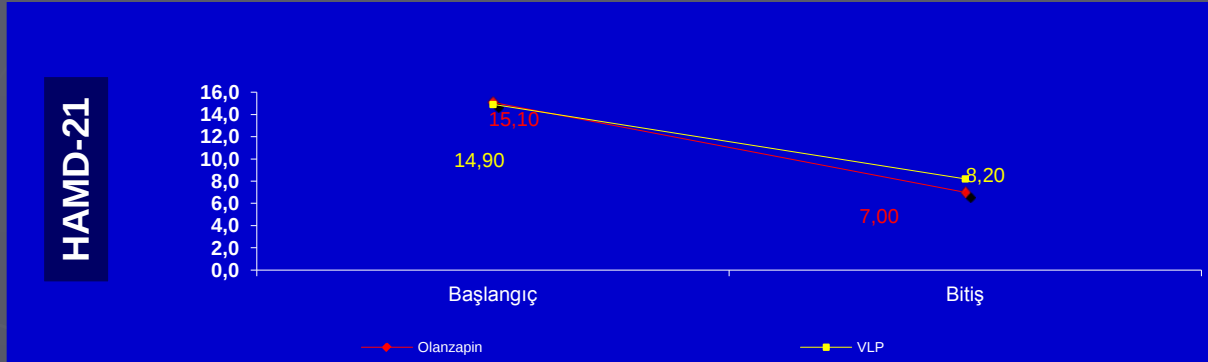


Remisyonu takiben (YMRS ≤ 12) (HAMD-21 ≤ 8), manik veya depresif relaps zamanı, olanzapin ile birlikte tedavi grubunda tekli tedaviye göre anlamlı olarak daha uzundu. (25.persantilde hesaplanan sırasıyla 124 vs 15 gün)

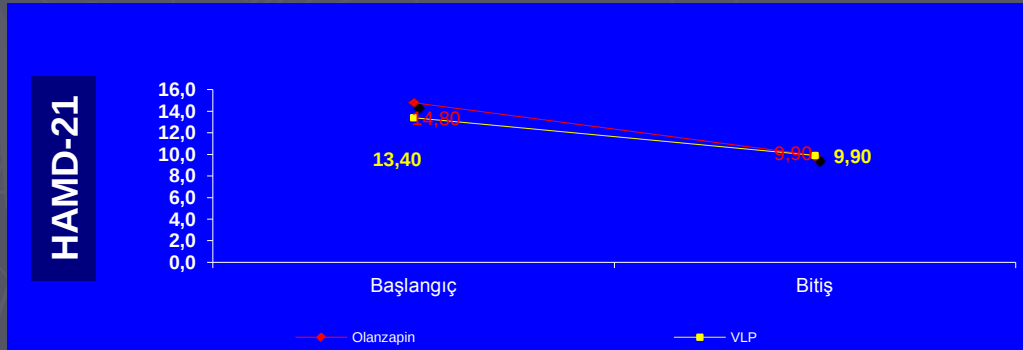
Tohen M, et al. Presented at: 155th APA Annual Meeting; May 18-23, 2002; Philadelphia, PA.

OLZ x VLP Çalışmaları

BP (N=120), 12 haftalık, çift-kör, randomize çalışma, OLZ x VLP
120 hastası, Ort. maks. doz: VLP=2115 mg/g, OLZ=14.7 mg/g



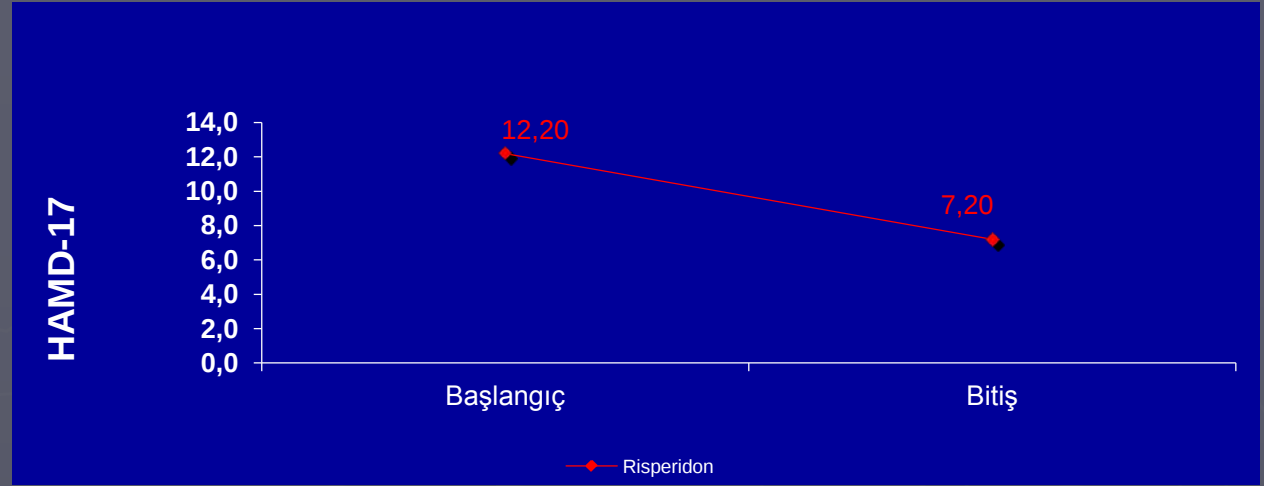
BP (N=248) , 3 haftalık, çift-kör, randomize , esnek doz OLZ x VLP



Zajecka ve ark, J Clin Psychiatry, 2002

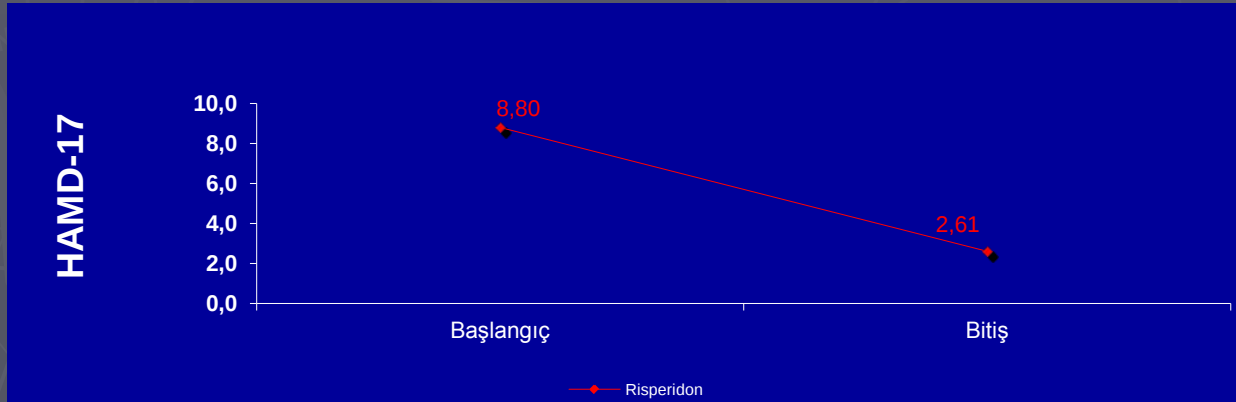
Tohen ve ark, Am J Psychiatry, 2002

Risperidon Çalışmaları



Vieta ve ark, Journal of Affective Disorders, 2002

Altı haftalık açık çalışma, 158 BP I hastası, ort. doz: 4.9 ± 2.9 mg/gün

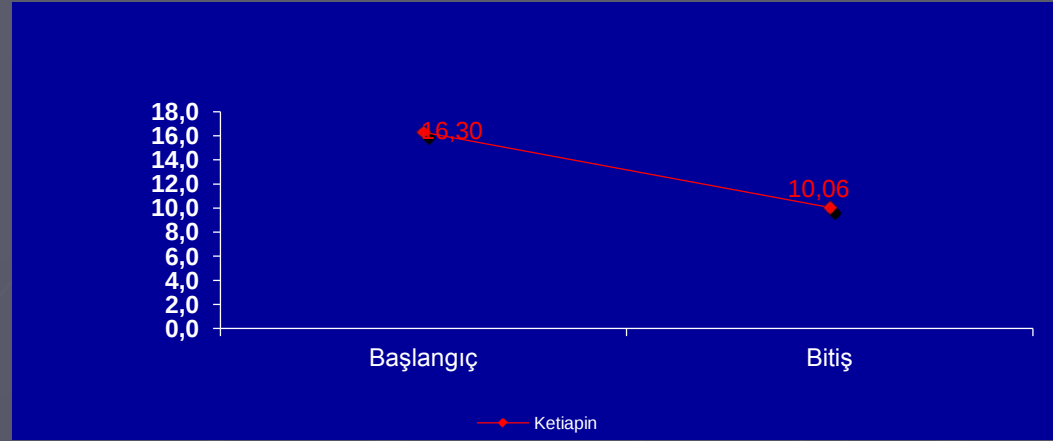


Altı aylık açık çalışma, 44 BP II hastası, ort. doz: 2.8 mg/gün, % 12 depresif relaps

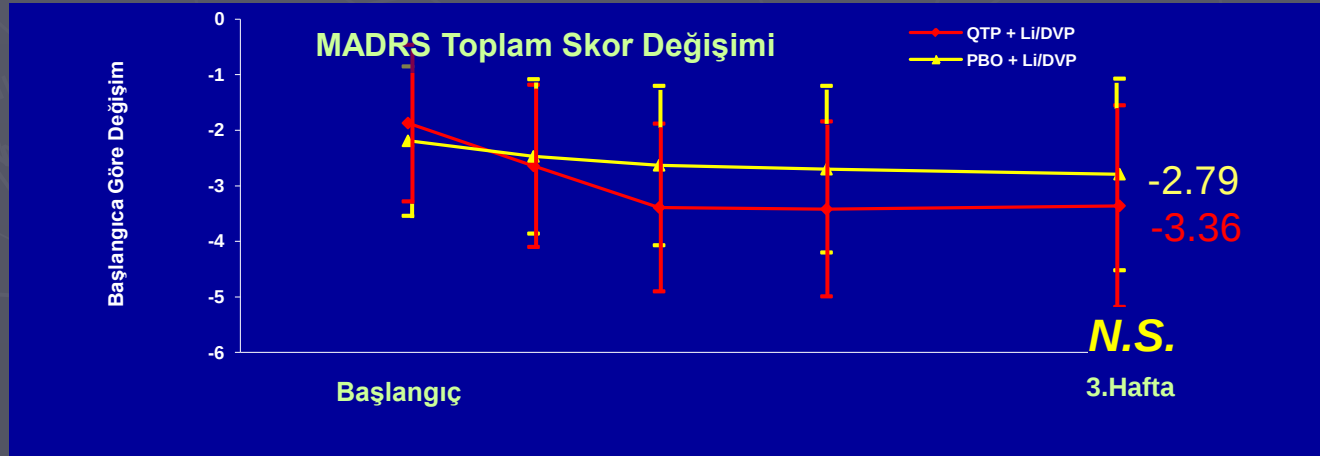
Vieta ve ark, J Affective Dis 2001

Ketiapin Çalışmaları

HAMD-21



12 haftalık açık etiketli, adjuvan tedavi, 20 BP ve şizoaff. olgu, başlangıç dozu 50 mg/gün



Üç haftalık Plasebo kontrollü çalışma, 170 BP I hastası, ort. doz: 580 mg/gün

Li ve İlaç Etkileşim

ACE inhib. (Kaprotil, enalapril)
Tiyazidler, Floksetin,
Fenotiyazin, Haloperidol
Metronidazol, NSAİ

Ca-kanal blokeri
(Verapamil)

KBZ

İyotlu bileşikler

Na

Ksantenler (Teofilin)

Li düzeyi yükselir

Li düzeyi düşer

Nörotoksisite artar

Hipotiroidik etki artar

Böbrekte emilim değişir

Li atılımı artar

VPA ve İlaç Etkileşimi

Alkol

MSS depresyonu artar

Dikumarol, Aspirin,
Warfarin

Kanama zamanı uzar

KBZ

KBZ ve metaboliti artar

Fluoksetin, Lamotrijin

VLP düzeyi artar

Fenobarbital

MSS depresyonu artar

Fenitoin

Artar

CBZ ile Kan Düzeyi Yükselen İlaçlar

Alprazolam (?)

Amitriptilin

Bupropion

Klobazam

Klonazepam

Klozapin

Dikumarol (?)

Doksepin

Mianserin

Ethosuksimid

Felbamat

Flufenazin (?)

Haloperidol

Imipramin

Lamotrijin

Metadon

Methilprednizolon

Fluoksetin

Fluvoksamin

Nimodipin

(?)

Fenitoin

Prednizolon

Primidon

Teofilin

Tiyotiksen (?)

Valproat

Warfarin

CBZ Kan Düzeyini

Yükselten İlaçlar

Baklofen (?)
Simetidin
Floksetin
Fluvoksamin
İzoniazid
Lamotrijin
Terfenadin
Valproat
Verapamil

Düşüren İlaçlar

CBZ (kendi kendine)
Felbamat
Fenobarbital
Primidon
Valproat

► LAMOTRİJİN

- Sertralin LTRG kan düzeyini artırır,
- VLP LTRG kan düzeyini (%21 artırır ve yarılanma ömrünü 29 saatten 59 saate çıkartır.

► OKSKARBAZEPİN

- Yüksek dozlarda CYP 2C19 u inhibe eder, 3A4 ve 3A5'i endükler,
- Sitalopram kan düzeyini artırır.

KLOZAPİNİN İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:

Kemik iliği süpresyonuna neden olan ilaçlar: **karbamazepin**, propiltiourasil, sülfonamidler, kaptopril gibi kullanılmamalıdır. SSS depresanları, alkol veya trisiklik ilaçlar klozapinle kullanıldığında nöbet, sedasyon ve kardiyak yan etki riskini arttırır. **Bupropionla epilepsi riskini arttırdığı için birlikte kullanılmamalıdır.**

CYP 1A2 sisteminden metabolize edilen:

TSA'lar (amitriptilin, klomipramin, imipramin), propranolol, kafein, teofilin, parasetamol ve R-warfarin'in kan düzeylerini artırır.

CYP 3A3/4 sisteminden metabolize edilen:

analjezikler, (asetamiofen, kodein, dekstrometorfan), antiaritmikler,

antikonvulsanlar (karbamazepin, etosüksimid),

Antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin, nefazodon, sertralin, O-desmetilvenlafaksin), **antipsikotikler**, **benzodiazepinler**, antiöstrojenler (tamoksifen, vb), antihistaminikler (astemizol, loratidin, terfenadin), kalsiyum kanal blokerleri, immünosüpresanlar, lokal anestezikler, makrolid grubu antibiyotikler, stereoidler, sisaprid, dapson, lovastatin, dapson, benzfetamin, **valproik asid klozapinin plazma seviyesini yükseltebilirler.**

OLANZAPİNİN İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:

CYP 2D6, 1A2, 3A4, 2C19 enzimleri üzerinden metabolize olur. Ancak bu enzimleri çok ile çok zayıf etkiler. Bu yüzden ilaç etkileşimleri düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir. Serum lityum düzeyini etkilemez.

Karbamazepin ve **sigara** CYP 1A2 enzimini indükledikleri için, birlikte kullanımı olanzapinin metabolizmasını arttırarak **olanzapinin kan düzeyini düşürür**.

Risperidon'un İlaç Etkileşimleri:

Başlıca CYP 2D6 enzimi üzerinden metabolize olur.

Paroksetin ve **fluoksetin**'le birlikte kullanıldığında bu ilaçların CYP 2D6 enzimini bloke etmelerinden dolayı risperidon kan düzeyi artar. Yan etkiler şiddetli olur.

Yaşlılarda dozaj %50-66 daha düşük tutulmalıdır.

Ketiapinin İlaç Etkileşimleri:

Karaciğerde CYP 3A4 major metabolik yoludur. Ayrıca 2D6 üzerinden de bir miktar metabolize olur.

Fenitoin ketiapiin kleransını beş kat yükseltir ve **thioridazin ketiapiin kleransını %60 artırır**. Ketiapiin , fenitoin ve /veya thioridazin ile birlikte alındığında quetiapine'in **kan düzeyi** ve dolayısıyla **klirik etkinliği çok düşer**. Ayrıca CYP 1A2,3C9,2C19 enzimlerinden de metabolize olur.

Ancak, alkol,lityum, benzodiazepinler, risperidon, haloperidol,cimetidin,fluoksetin ve imipraminle etkileşmez

CYP	AMİ	KLOZAPİN	RISPERDİN	OLZPİN	KETİAPİN	ZIPRASDİN	HALOPERİDOL
1A2	-	+++	-	+	-	-	+
3A4	-	+	-	-	-	+	+
2D6	-	++	+	+	+	+	+++
Etkileştiği İlaçlar	-	HALOPRDL OLZPİN RİSPERDİN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTİN PAROKSTİN , FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD BZs VALP (hept) Lİ SİPROFLXSN (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL , PROTEAZ İNH GREYFRUT , SİGARA ↓	KLOZAPİN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTİN PAROKSTİN TSA'lar VENLAFKSN	HALPRDL KLOZPİN FLUOKSTİN PAROKSTİN FLVXMN İMİPR SİPROFL (nöbet) SİGARA ↓ OMEPRZL ↓	TİYORİDAZİN ↓ FLVXMN TSA'lar NEFAZDON FLUOKSTİN PAROKSTİN BZs VARFARİN SİPROFL (nöbet) GREYFRUT ,	PİMOZİD (QT) TİYORİDAZİN (QT) FLVXMN NEFAZDON MAKROLİDLER SİPROFL (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL , PROTEAZ İNH GREYFRUT	KLOZPİN, OLANZAPİN ZOTEPİN (nöbet) FLUOKSTİN PAROKSTİN , FLUVOXMN VENLAFKSN TSA'lar MOKLOBEMD NEFAZDON Lİ BUSPIRON SİPROFLXSN (nöbet) MAKROLİDL KETAKANZL , PROTEAZ İNH , GREYFRUT , SİGARA ↓