



DUGODELUJUĆI ANTIPSIHOTICI U LEČENJU PSIHOZA

DOC. PRIM. DR SCI MED ŽANA STANKOVIĆ
SPEC. NEUROPSIHIJATRIJE I
SUBSPEC. KLINIČKE FARMAKOLOGIJE

XIV NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE
SEKCIJA ZA KLINIČKU FARMAKOLOGIJU "DR SRĐJAN DJANI MARKOVIĆ"
SRPSKO LEKARSKO DRUŠTVO
24-25 DECEMBAR 2022.

UVOD

- UVOĐENJE ANTIPSIHOTIKA (1950. GOD.) JE DOPRINELO POBOLJŠANJU LEČENJA SHIZOFRENIJE I DRUGIH PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA (BIPOLARNOG POREMEĆAJA-BD, SHIZOAFEKTIVNOG POREMEĆAJA-SAD, KAO I DRUGIH), ALI JE KOD ZNAČAJNOG BROJA SHIZOFRENIH I DRUGIH PACIJENATA I DALJE BILO PRISUTNO **NEZADOVOLJAVAJUĆE PRIDRŽAVANJE PROPISANE TERAPIJE.**
- U CILJU DALJEG POBOLJŠANJA LEČENJA UVEDENI SU 60-IH GODINA PROŠLOG VEKA **DEPO ANTIPSIHOTICI PRVE GENERACIJE** (FGDA) (**ESTRI U ULJANOJ SUSPENZIJI** SA POSTEPENIM OSLOBAĐANJEM)
- ---FLUFENAZIN DECANOAT (INTER. ADMINIST. 2-5 NEDELJA;DOZNI INTERVAL 12,5-100MG.) I
- ---HALOPERIDOL DECANOAT (INTER. ADMINIST. 4 NEDELJE;DOZNI INTERVAL 50-400MG.) (NAJVIŠE KORIŠĆENI U NAŠOJ SREDINI).
- ---FLUPENTIKSOL DECANOAT (« PARCIJALNO ATIPIČNI ») (INTER. ADMINIST. 2-4 NEDELJE; DOZNI INTERVAL 10-50MG.)
- ---ZUCLOPENTIKSOL DECANOAT (INTER. ADMINISTR. 2-4 NEDELJE; DOZNI INTERVAL 200-400MG.)

UVOD 2

- UVOĐENJEM **NOVIH, ATIPIČNIH ORALNIH ANTIPSIHOTIKA** JE
- ---SMANJENA INCIDENCA NEUROLOŠKIH NEŽELJENIH EFEKATA (EKSTRAPIRAMIDNOG SINDROMA, TARDIVNIH DISKINEZIJA I DISTONIJE) TIPIČNIH ANTIPSIHOTIKA
- ---POBOLJŠANA JE TERAPIJA NEGATIVNIH SIMPTOMA ŠIZOFRENIJE, KAO I PRATEĆE DEPRESIVNOSTI
- ---POSTIGUT JE NEUROPROTEKTIVNI EFEKAT TERAPIJE
- NEDOSTATAK OVE GRUPA LEKOVA JE
- ---POTENCIJAL ZA RAZVOJ **METABOLIČKIH NEŽELJENIH EFEKATA.**

TERAPIJSKA ADHERENCA JE I DALJE NEZADOVOLJAVAJUĆA

--- VEĆA STOPA RELAPSA, HOSPITALIZACIJA, ZLOUPOTREBE SUPSTANCI, SUICIDALNOG I OPŠTEG MORTALITETA KOD **NEPRIDRŽAVANJA TERAPIJE**

UVOD 3

- **DEPO ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE (SGDA)**
- ---DUGODELUJUĆI INJEKSIONI ANTIPSIHOTICI (**LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS**) (LAI)
- ---PRVO JE UVEDEN **RISPERIDON-LAI**, 2001.GOD.
- ---PALETA SE PROŠIRUJE UVOĐENJEM NOVIH ANTIPSIHOTIKA U DEPO OBLIKU U CILJU DALJEG UNAPREĐENJA TERAPIJE.

TERAPIJSKA ADHERENCA PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM

- **KOMPLIJANSA** PODRAZUMEVA PASIVNO PONAŠANJE U KOME PACIJENT SLEDI INSTRUKCIJE OD STRANE LEKARA
- **ADHERENCA** JE POZITIVNIJE, PROAKTIVNIJE PONAŠANJE PACIJENTA (PODRAZUMEVA PRISUSTVO TERAPIJSKE ALIJANSE, KAO I PROMENU STILA ŽIVOTA PACIJENTA).
- TERAPIJSKU ADHERENCU JE **TEŠKO DEFINISATI I MERITI**, NIJE DIHOTOMNA VARIJABLA, VEĆ SKUP PONAŠANJA KOJI JE DINAMIČAN I PROMENLJIV, ČAK I UNUTAR POJEDINCA (*Lacro et al, 2002*).
- TERAPIJSKA ADHERENCE JE NEDAVNO **DEFINISANA** KAO >80% UZIMANJA LEKOVA TOKOM 12 MESECI I/ILI <1 NEDELJE PROPUSTENIH LEKOVA (PREKO 3 MESECA).
- SLABA ADHERENCA JE **RELEVANTAN FAKTOR RIZIKA** ZA RECIDIVE KOD HRONIČNIH I NOVIH PACIJENATA
- **ADHERENCA SE PROCENJUJE** NA OSNOVU SAMOIZVEŠTVANJA, HETEROANAMNESTIČKIH PODATAKA, UPITNIKA, INSPEKCIJE, PREGLEDA PACIJENTA I LABORATORIJSKIH ANALIZA.

TERAPIJSKA ADHERENCA PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM 2

- **FAKTORI** KOJI SU NAJKONZISTENTNIJE POVEZANI SA NEPRIDRŽAVANJEM TERAPIJE KOD PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM SU
- --IZOSTANAK UVIDA U BOLEST
- --NEGATIVAN STAV ILI SUBJEKTIVAN ODGOVOR NA TERAPIJU
- --PRETHODNO NEPRIDRŽAVANJE TERAPIJE
- --ZLOUPOTREBA PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI
- --KRAĆE TRAJANJE BOLESTI
- --NEADEKVATNO PLANIRANJE OTPUŠTANJA
- --LOŠIJA TERAPIJSKA ALIJANSA
- --PORODIČNO I ŠIRE SOCIJALNO OKRUŽENJE.

TERAPIJSKA ADHERENCA PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM 3

- NAŠI REZULTATI UPUĆUJU NA TO DA POSEBNU PAŽNJU TREBA OBRATITI NA STAVOVE, TEŽINU PSIHOPATOLOGIJE, UVID U BOLEST I ISTORIJU NEPRIDRŽAVANJA TERAPIJE U PROCENI PONAŠANJA PREMA TERAPIJI AMBULANTNIH PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM (*Stankovic et al, 2008*).
- ŠIZOFRENI BOLESNICI NA TERAPIJI ODRŽAVANJA KLASIČNIM DEPO ANTIPSIHOTIKOM MOGU PREDSTAVLJATI SUBPOPULACIJU BOLESNIKA SA ZNAČAJNO DUŽIM TRAJANJEM BOLESTI, POVOLJNIJIM STAVOM PREMA LEČENJU I ISHODOM U ODNOSU NA ONE BOLESNIKE KOJI SU SAMO NA ORALNIM ANTIPSIHOTICIMA (*Stankovic and Ille, 2013*).
- PONAŠANJE PREMA TERAPIJI PACIJENATA NA ORALNOJ, ALI I DEPO TERAPIJI OSTAJE I DALJE PROBLEMATIČNO, ČAK I POSLE UVOĐENJA ATIPIČNIH ANTIPSIHOTIKA (*Day et al, 2005; Patel et al, 2009*).

DEPO ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE (SGDA)

- **RISPERIDON LAI** – **INICIJALNA DOZA** 25MG., 3 NEDELJE SUPLEMENTACIJE ORALNIM LEKOM; **INTERVAL ADMISTR.** 25, 37,5 ILI 50MG. NA **2 NEDELJE**.
- **PALIPARIDON PALMITAT (PP1M)** – **INICIJALNA DOZA** 150MG. 1. DANA I 100MG. 8. DANA; **INTERVAL ADMISTRACIJE** 25-150MG. NA **4 NEDELJE**, POČETAK 5. NEDELJE POSLE INIC. DOZE OD 150MG. (METABOLIT RISPERIDONA) (POČETAK TERAPIJE POSLE UPOTREBE ORALNOG PALIPERIDONA SA PRODUŽENIM OSLOBAĐANJEM ILI ORALNOG RISPERIDONA ILI RISPERIDONA LAI).
- **PALIPERIDON PALMITAT (PP3M)** – PRIMENJUJE SE KOD PACIJENATA KOJI SU NAJMANJE 4 MESECA BILI NA TRETMANU PALIPERIDON PALMITATOM (PP1M). **INICIJALNA DOZA** 175MG. ILI 263MG. ILI 350MG. ILI 525MG., AKO JE POSLEDNJA DOZA PP1M INJEKCIJE BILA 50MG. ILI 75MG. ILI 100MG. ILI 150MG; **INTERVAL ADMINISTRACIJE** 175-525MG. NA **12 NEDELJA (3 MESECA)** (10-14 NEDELJA, KAKO BI SE IZBEGLO PROPUŠTANJE DOZE).

DEPO ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE (SGDA) 2

- **OLANZAPIN PAMOAT** – **INICIJALNA DOZA** 210MG. ILI 300MG. NA 2 NEDELJE ILI 405MG. NA 4 NEDELJE, ZA PRVIH 8 NEDELJA (U ZAVISNOSTI OD PRETHODNE DOZE ORALNOG LEKA); 150, 210 ILI 300MG. SVAKE 2 NEDELJE; 300MG. ILI 405MG. SVAKE 4 NEDELJE; **INTERVAL ADMINISTRACIJE 2 ILI 4 NEDELJE**. MOGUĆNOST POJAVE POSTINJEKCIONOG SINDROMA (« SINDROMA SEDACIJE ») KOJI ZAHTEVA PRAĆENJE OD 3 SATA.
- **ARIPIPRAZOL MONOHIDRAT** – **INICIJALNA DOZA** 400MG. SA ORALNOM SUPLEMENTACIJOM ILI 2 DOZE OD 400MG. SA ORALNOM DOZOM OD 20MG. **INTERVAL ADMINISTRACIJE** 400MG. (ILI 300MG. KOD LOSE PODNOSLJIVOSTI) NA **4 NEDELJE**. NASTAVITI SA ORALNOM SUPLEMENTACIJOM 14 DANA, AKO JE APLIKOVANA SAMO JEDNA INJEKCIJA 400MG.
- **ARIPIPRAZOL LAUROKSIL**- **INICIJALNA DOZA** 441, 662 ILI 882MG. NA 4 NEDELJE ILI 882MG. NA 6 NEDELJA ILI 1064MG. NA 8 NEDELJA. NASTAVITI ORALNU SUPLEMENTACIJU 3 NEDELJE, AKO NIJE ADMINISTRIRAN ARIPIPRAZOL INITIO SA 30MG. ORALNE DOZE ARIPIPRAZOLA. **INTERVAL ADMINISTRACIJE 4,6 ILI 8 NEDELJA**.

POTENCIJALNE PREDNOSTI PRIMENE DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA U ODNOSU NA ORALNE EKVIVALENTE

- RANO PREPOZNAVANJE NEPRIDRŽAVANJA TERAPIJE
- PRUŽANJE MEHANIZMA ZA PRAĆENJE PRIDRŽAVANJA INJEKCIONE TERAPIJE
- NIJE POTREBNO UZIMATI LEK SVAKOG DANA
- REDOVNA INTERAKCIJA IZMEĐU PACIJENTA I MEDICINSKOG OSOBLJA
- SMANJENA UČESTALOST RELAPSA, KAO I STOPE PONOVIH HOSPITALIZACIJA
- JASNA ATRIBUCIJA UZROKA RECIDIVA ILI IZOSTANKA ODGOVORA NA TERAPIJU, DISKRIMINACIJA IZMEĐU NEPRIDRŽAVANJA TERAPIJE ILI IZOSTANKA ODGOVORA NA TERAPIJU

POTENCIJALNE PREDNOSTI PRIMENE DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA U ODNOSU NA ORALNE EKVIVALENTE 2

- SMANJEN RIZIK OD SLUČAJNOG ILI NAMERNOG PREDOZIRANJA
- LEČENJE BOLESNIKA STABILNIJIM KONCENTRACIJAMA U PLAZMI OD ORALNIH LEKOVA
- KONZISTENTNIJA BIORASPOLOŽIVOST
- MANJA VEROVATNOĆA « REBOUND » SIMPTOMA I BRZOG RELAPSA
- IZBEGAVANJE « METABOLIZMA PRVOG PROLAZA » - BOLJI ODNOS IZMEĐU DOZE I NIVOVA LEKA U KRVI
- NIŽI I REĐI MAKSIMALNI NIVO U PLAZMI - SMANJENA INCIDENCA NEŽELJENIH DEJSTAVA

POTENCIJALNI NEDOSTACI TERAPIJE DUGODELUJUĆIM ANTIPSIHOTICIMA

- SPORA TITRACIJA DOZE
- MANJA FLEKSIBILNOST PRILAGOĐAVANJA DOZE
- ODLOŽENO POVLAČENJE UZNEMIRUJUĆIH I/ILI TEŠKIH NEŽELJENIH DEJSTAVA
- MOGUĆNOST POJAVE BOLA NA MESTU UBRIZGAVANJA, KAO I CURENJA U POTKOŽNO TKIVO I/ILI KOŽU KOJE MOŽE DOVESTI DO IRITACIJE I LEZIJE (POSEBNO KOD ULJANIH DUGODELUJUĆIH INJEKCIJA)

POTENCIJALNI NEDOSTACI TERAPIJE DUGODELUJUĆIM ANTIPSIHOTICIMA 2

- TERET ČESTIH PUTOVANJA U AMBULANTE ILI KUĆNIH POSETA PATRONAŽNIH SESTARA RADI NJIHOVE ADMINISTRACIJE
- DUGODJELUJUĆA INJEKCIJA RISPERIDONA ZAHTEVA HLAĐENJE, ŠTO MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM U NEKIM GEOGRAFSKIM PODRUČJIMA
- POSTINJEKCIONI SINDROM (« SINDROM SEDACIJE ») KOD PRIMENE OLANZAPIN PAMOATA KOJI ZAHTEVA PRAĆENJE OD 3 SATA.
- PERCEPCIJA STIGME (*Brisos et al, 2014*)

DALJA ISTRAŽIVANJA

- PROCENITI **BALANS RIZIKA I KORISTI** TERAPIJE DUGODELUJUĆIM INJEKCIONIM ANTIPSIHOTICIMA DRUGE GENERACIJE
- EFIKASNOST KOD **SPECIJALNE POPULACIJE PACIJENATA**
- ---PACIJENATA SA **PRVOM EPIZODOM** ŠIZOFRENIJE
- ---PACIJENATA KOJI KORISTE **PSIHOAKTIVNE SUPSTANCE**
- ---PACIJENATA KOD KOJIH JE PRISUTAN RIZIK **HETEROAGRESIVNOG** PONAŠANJA
- ---PACIJENATA KOJI SU NA **PRINUDNOM** LEČENJU
- EFIKASNOST I PODNOŠLJIVOST KOD **TRUDNICA I STARIJIH** PACIJENATA.
- ODNOS IZMEĐU **KOŠTANJA I EFEKTIVNOSTI**