

## Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji

### *Treatment recommendations for the use of II generation antipsychotics*

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.

#### **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 zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Nie ma też uzasadnienia zmiana leczenia w sytuacji, gdy nie przeprowadzono następujących procedur:

- weryfikacji rozpoznania
- oceny współpracy chorego przy leczeniu
- oceny trafności doboru leku przeciwpsychotycznego
- oceny wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego
- 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 PRZECIWPSYCHOTYCZNYMI II GENERACJI

Lp	Nazwa leku	Zalecane dawki		Dawkowanie		Wskazania szczególne	Przeciwwskazania		Szczególne wymagania monitorowania
		min-max	I epizod	dziennie	stopniowe		bezwzględne	względne	
1	amisulprzyd	50-800	50-400	dawki podzielone	tak	objawy negatywne, objawy afektywne, aktywizacja chorych nadnerczy	hyperprolaktynemia, 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 $\geq$ 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 $\geq$ 30	miar masy ciała, obwód w talii, poziom glukozy we krwi, lipidogram	
5	risperidon	1-6 (8)	1-5	dawki podzielone	tak	objawy negatywne, objawy pozytywne, aktywizacja chorych	hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe	poziom PRL	
6	sertindol	12-20	12-20	jednorazowo	tak	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy innymi lekami przeciwpyschotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji)	zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, zespół wydłużonego odstępu QT, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hypokaliemia, hypomagnezemia)	EKG, elektrolity (K, Mg)	
7	ziprasidon	40-160	20-120	dawki podzielone, podczas posiłków	tak	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy pozytywne, objawy negatywne, zaburzenia metaboliczne) innymi lekami przeciwpyschotycznymi w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji	zaburzenie przewodnictwa w m. sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hypokaliemia, hypomagnezemia)	EKG, elektrolity (K, Mg)	

7a	ziprasidon iniekcje do- mięśniowe	10-40	10-20	10-20mg	ewentual- nie kolejna dawka po 2-4 godzi- nach. Okres le- czenia mak- symalnie 3 dni	szybkie opanowanie pobudzenia u chorych na schizofrenię, przy konieczności stosowa- nia formy domięśni- wej i niemożliwości osiągnięcia skutecz- nego efektu leczenia innymi lekami przeciw- psychotycznymi	zaburzenie przewodni- ctwa w m. sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hypoka- liemia, hypomagneze- mia), świeży zawał mięśnia sercowego, niewyrównana niewy- dolność serca	objawy pozapirami- dowe	EKG, elektrolity (K, Mg)
8	risperidon o przedłużo- nym działa- niu	25-50 co 2 tyg.	25-37,5 co 2 tyg.	podawanie do- stne risperido- nu lub innego neuroleptyku przez pierwsze 3 tygodnie le- czenia	nie	nawrót objawów psy- chotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuro- leptykami	hyperprolaktynemia		

## 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, hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji
- b) **ziprasidon**: chorzy, 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, hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji
- c) **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 zaleconej 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. SZCZEGÓLNE SYTUACJE KLINICZNE, W KTÓRYCH POSZCZEGÓLNE LPIIG NIE SĄ ZALECANE:

- a) amisulpryd: hyperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL
- b) aripiprazol: znaczne pobudzenie, agitacja
- c) kwetiapina: nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi
- d) olanzapina: zespół metaboliczny, cukrzyca typu I lub II, BMI > 30
- e) risperidon: hyperprolaktynemia 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:
- regularnie przeprowadzać badanie fizykalne, pomiar RR i czynności serca
  - w przypadku leków wpływających na odstęp QT wykonywać badania EKG w czasie zwiększania dawki leku a następnie po osiągnięciu dawki docelowej
  - 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
  - z badać 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
  - ocenić lipidogram na czczo po 12 tygodniach leczenia, a następnie raz w roku
  - w przypadku jakichkolwiek wątpliwości, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wystąpienia jakichkolwiek objawów chorobowych, niezwiązanych 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) **amisulpryd:** badanie poziomu PRL po 4-8 tyg. leczenia. W przypadku klinicznych objawów, mogących sugerować wzrost poziomu prolaktyny (zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, ginekoma-  
stia, zaburzenia libido), konieczne niezwłoczne badanie poziomu PRL, powtarzane co 2-4 tygodnie w czasie leczenia amisulprydem. W przypadku stwierdzenia wartości PRL powyżej normy, wskazane jest przerwanie podawania amisulprydu i zmiana na inny lek przeciwpsychotyczny. Zalecany jest LPIIG lub lek klasyczny, za wyjątkiem sulpirydu. Należy unikać zmiany na risperidon lub haloperidol, raczej zastosować olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol. Jeżeli stosowanie innych leków niż amisulpryd jest niemożliwe (poprawa stanu psychicznego chorego utrzymuje się jedynie przy leczeniu amisulprydem), jako ostateczność można rozważyć:
- zmniejszenie dawki amisulprydu i dodanie innego leku przeciwpsychotycznego, o niskim potencjale wywoływania hyperprolaktynemii (kwetiapina, olanzapina, aripiprazol), także w dawkach mniejszych niż zalecane;
  - stosowanie jednocześnie z amisulprydem 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:**
- wywiad dotyczący wahaniami ciśnienia tętniczego krwi (ewentualne omdlenia, inne objawy wahaniami 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). Hipertonię – odpowiednimi lekami przeciw nadciśnieniu; wskazana jest konsultacja z lekarzem internistą;

- 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 wzmożenia 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 wzmożenia 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 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:**

- wywiad w kierunku objawów hyperprolaktynemii, ewentualne postępowanie – patrz zalecenia dotyczące leczenia amisulprydem;
- 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:**

- wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca, oznaczenie stężenia elektrolitów (K, Mg);
- 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:**

- 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);
- 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:**

- wywiad w kierunku objawów hyperprolaktynemii, ewentualne postępowanie – patrz zalecenia dotyczące leczenia amisulprydem;
- 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*

Warszawa, 18 grudnia 2007 r.