

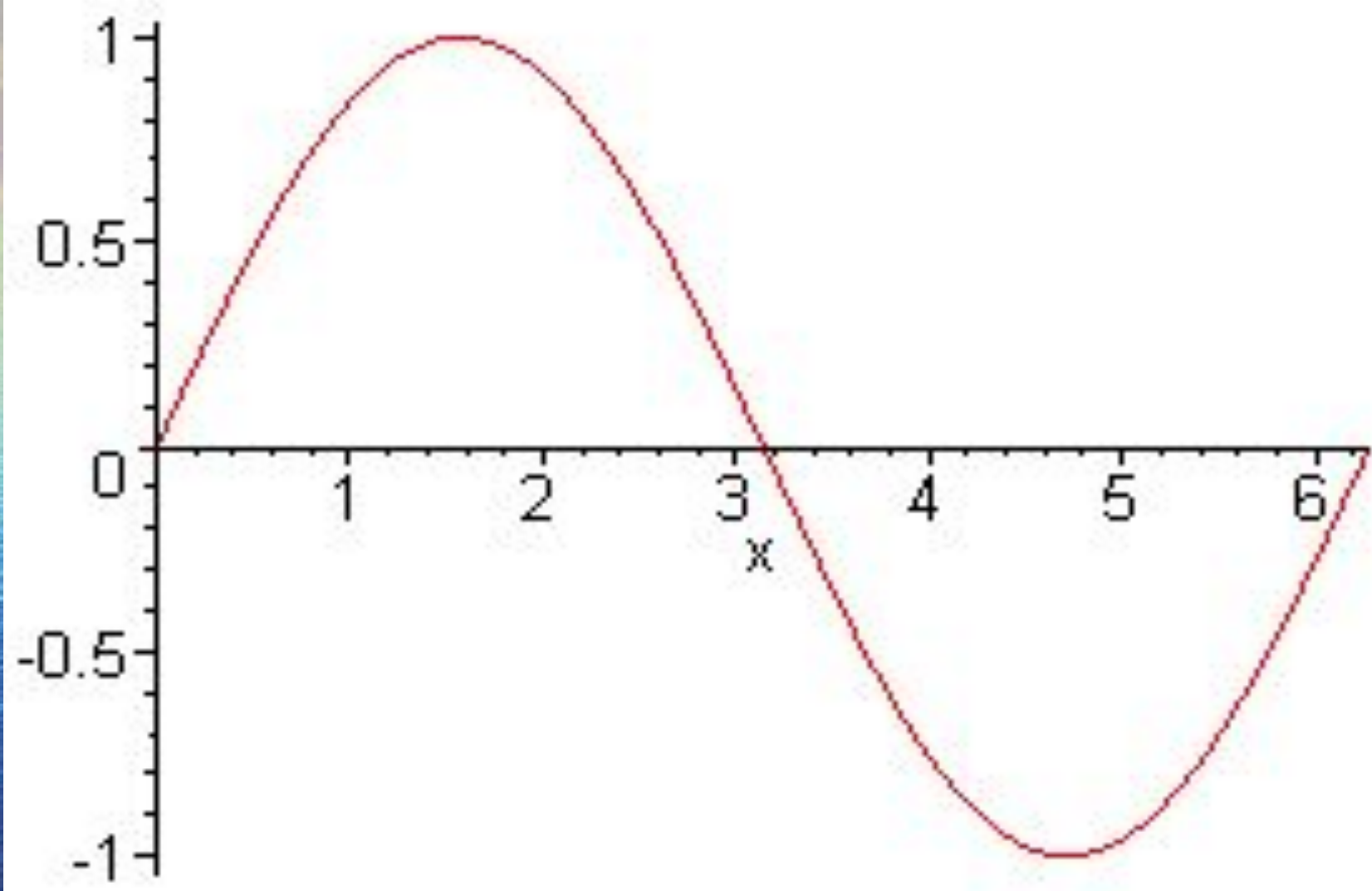


Стабилизаторы настроения

Проф. Анатолий Крейнин
Медицинский Центр Психического Здоровья
Маале Кармель

Стабилизаторы настроения

- Это лекарства для лечения биполярного аффективного расстройства, которые должны препятствовать переходу от одного спектра аффекта в противоположный - депрессии в манию и наоборот.
- Эффективны при лечении и мании и депрессии



המייצבים העיקריים:

- Lithium
- Depakin, Depalept) valproic acid)
- Tegretol (carbamazepine)
- Lamictal)lamotrigine)

Lithium



"HOW DO YOU THINK HE STAYS SO MERRY THROUGH THE HOLIDAYS?!"

lithium

- Начало использования в медицине с 1840 года для лечения камней в почках и болезни Gout
- **1873** Hammond – Впервые использовал соль Литий бромид для лечения маниакального эпизода думая, что активная составляющая для этого состояния – бром.
- **1886**—Lange Carl & Fritz описали применение Лития для предотвращения депрессии

lithium

- С начало **1900** использование источников, с повышенным содержанием лития для лечения различных болей
- С **1940 года** ошибочное использование **lithium-chloride** вместо **sodium-chloride** (вместе с бессолевой диетой) у больных с повышенным давлением и как результат-отравление и интоксикация литием и летальным последствиям. (прекращен прием во всем мире)
- В 50-х годах Cade сообщил об успешном лечении маниакального эпизода.

lithium

- **1950-1960** Mogens Schou сообщил об успешном применении для лечения маниакальных состояний у биполярных больных (кратковременное применение)
- Начиная с 70 годов разрешено применение лития для лечения биполярных расстройств (FDA) и началось широкое применение во всем мире.

lithium

- Полностью всасывается
- $t_{1/2}=24\text{hr}$
- В течение 5-7 дней достигает стабильной концентрации в плазме
- Не проходит быстро ВВВ и поэтому при однократном приеме токсической дозы не развиваются сразу симптомы интоксикации
- Выделяется полностью почкам (выделение снижается у пожилых, после родов (повышается у беременных, больных с нарушением функции почек)
- Выделяется с молоком у кормящих
- В мизерных количествах выделяется с потом и калом

lithium

Механизм действия не достаточно понятен

- Задействованы нейротрансмитеры и нейропептиды
- Одна из теорий – блок inositol phosphatases внутри нейрона и за счет этого снижается cellular responses на нейротрансмитеры

lithium

(действие на различные системы)

Thyroid

- За счет задержки выделения **ТН** из щитовидной железы может привести к развитию hypothyroidism или Goiter
- Чаще развивается у женщин
- **Сердце**
- Может вызвать нарушение функции sinus node и, в связи с этим - block

lithium

(действие на различные системы)

Почки

- За счет нарушения функции почек может привести к увеличению концентрации мочи
- Нет клинического значения большого, правда может развиться необратимое состояние (после длительного применения). להשפעה אין שימוש ממושך.
- Может развиться неспецифический interstitial fibrosis который обнаруживается на РМ

hematopoietic system

- Незначительное повышение лейкоцитов.

lithium

Индикации

1. Биполярное расстройство (лечение острого маниакального эпизода)
 - Эффективность **70-80%** при применении терапевтических доз. Эффект наступает в течение 1-3 недель, поэтому оправдано применение **AP** либо **BZ**
 - Менее эффективен при **mixed** либо **dysphoric manic episode**, **rapid cycling**, состояниях вызванных наркотиками

lithium

Индикации

- Очень эффективен при биполярной депрессии и как аугментация при MDD
- 80% реагируют на один литий
- Добавление лития снижает вероятность развития **drug induced mania**
- Если на фоне лечения литием развивается депрессия
 - Возможно не принимает лечения
 - Гипотиреозидизм
 - Наркотики

lithium

Индикации

BD – профилактическое лечение

- Снижает частоту, продолжительность и выраженность эпизодов (маниакальных и депрессивных)
- Более эффективен для профилактики маниакальных состояний(?!)
- Relapse 80% (плацебо) по сравнению с 35% (литий)
- Индикация для начала профилактического применения лития – второй эпизод депрессии или мании при BD

lithium

Индикации

BD – профилактическое лечение

- Рекомендовано начать профилактическое лечение литием после первого эпизода у:
 - Подростков
 - Наличие наследственности
 - Отсутствие триггера или системы поддержки
 - Первый маниакальный эпизод, начавшийся внезапно.
 - Высокий суицидальный потенциал

lithium

Индикации

2. Шизоаффективные расстройства

- Bipolar type
- Depressive type
- Реакция тем лучше, чем больше выражен аффективный по сравнению с шизофрениформным.

lithium

Индикации

3. MDD

- При аугментации Li с антидепрессантом – 50% реагируют.
- Когда депрессия является частью BD
- При наличии цикличности в депрессивных эпизодах

lithium

Индикации

4. Шизофрения

- при аугментации с антипсихотиками улучшение у 1/5-1/2
- У страдающих шизофренией не обнаружена корреляции ответа на аугментация с аффективными симптомами.
- Вспышки гнева и агрессии могут реагировать на добавление лития
- Иногда назначение лития больным, которым по каким-то причинам не показан прием антипсихотиков, может вызвать улучшение состояния.

lithium

Индикации

5. Агрессия

- У больных шизофренией, заключенных, Mental Retardation, Conduct Disorder
- Практически не эффективен у эпилептиков и страдающих последствиями ЧМТ.
- Используется как аугментатор к различным препаратам.

lithium

Индикации

6. Другие расстройства

- PMS with dysphoric feature
- Borderline Personality
- Bulimia nervosa
- Binge drinking
- Impulse control disorder

lithium

80% развивают побочные эффекты

1. Наиболее чыстые

- **Неврологические – постуральный тремор** 8-10 HZ, בולט יותר более выражен когда руки вытянуты, особенно в пальцах рук и усиливается на peak drug level. Лечение – прием лития после еды, дробный прием, deralin, BDZ
- Легкое когнитивное снижение, дисфория, замедление времени реакции, нарушение памяти.
- Снижение эпилептического порога.

Lithium

побочные эффекты

- Повышение веса (механизм воздействия на метаболизм углеводов не известен). Дополнительные механизмы – отеки за счет задержки жидкости, гипофункция щитовидной железы, повышенная жажда и потребление жидкости.
- Проходящая общая слабость
- Неприятные ощущения в животе – тошнота, рвота, поносы (прем после еду и в дробный дозах)

lithium

побочные эффекты

2. Почки

- Наиболее часто полиурия со вторичной полидипсией (Diabetes Insipidus)
- 25-30% пациентов выпивают более 3 литров жидкости за сутки.
- Li – antagonism действует на ADH, в результате снижается reuptake воды в distal tubules
- В случае тяжелой полиурии рекомендована консультация нефролога.

lithium

побочные эффекты

- Лечение

Снизить дозу **Li** до минимального терапевтического.

- Лечение полиурии:
- Мочегонные, сохраняющие **натрий** – **ALDACTON**
- До начала применения мочегонных необходимо снизить дозу лития на половину и начать диуретик только через **5** дней.

lithium

побочные эффекты

- Побочные эффекты (почечные) тяжелые (редкие очень). Возможно через более чем 10 лет постоянного приема лития:
- Interstitial fibrosis
- Renal failure (исключительно редко)
- Nephrotic syndrome

lithium

побочные эффекты

3. Щитовидная железа

- Goiter - до 5%
- Гипотиреозидизм – у 30-50% повышение уровня TSH и нарушения в реакции TRH. Только у 8% есть соответствующая клиника, требующая начала приема Eltroxine. Патология чаще у женщин и в первые два года от начала лечения (14%).
- Контроль функции щитовидной железы раз в 6-12 месяцев.

lithium

побочные эффекты

4. Кардиальные

- На ЭКГ картина, похожая на гипокалиемию (внутриклеточный реплэйсмент К на Li)
- Инверсия либо сглаживание пика Т (проходит после вывода лития из тела). ЭКГ – обязательно до начала лечения Литием.
- Может повлиять на **Sinus node** поэтому **SSS** (Sick Sinus Syndrome)- абсолютная контриндикация для лечения литием.
- Очень редко **ventricular arrhythmias**

lithium

побочные эффекты

5. Кожа

- Чаще dose related
- Наиболее частые:
 - acneiform eruption
 - follicular maculopapular eruption
- **Серьезное ухудшение течения псориаза**
- Выпадение волос (проходит с прекращением лечения). В основном, нет необходимости в прекращении лечения.

6. **Лейкоцитоз** – не имеет клинического значения.

lithium

Отравление и overdose (зависит от дозы и от длительности лечения)

Ранние симптомы

- Грубый тремор
- Дизартрия
- Атаксия
- GI symptoms
- Кардио-васкулярные нарушения
- Renal dysfunction

Поздние симптомы

- Нарушение сознания
- Фасцикуляции
- Миоклонус
- Эпи приступы
- Кома

lithium

Отравление и overdose

Легкое-среднее (early onset (Li – 1.5-2.0 mEq/l

- GI – сухость во рту, боли в животе, тошнота
- NS – тремор в руках, атаксия, сонливость, нистагм, мышечная слабость, головокружение, дизартрия. - רעד או אגיטציה, דיבור דיסארטרי

Средней степени- тяжелой (late onset (Li – 2.0-2.5)

- GI – анорексия, тошнота и рвота.
- NS- мутное зрение, клонические движения конечностей, рефлексы усиленные, эпилепсии, делириум, ступор, кома, нарушения в-ЕКГ , Circulatory failure

lithium

Отравление и overdose

- Тяжелое отравление - $Li > 2.5$
- Генерализованные приступы
- Renal failure
- Кома
- Смерть

lithium

Отравление и overdose

Лечение отравления:

- Прекращение приема Лития
- Много жидкости
- Анализ уровня Лития, ЭКГ, электролиты, функция почек
- Поддержание электролитного баланса
- При наличии признаков тяжелого отравления и у уровня Лития выше 4 – гемодиализ
- Повторный гемодиализ каждые 6-10 часов до нормализации уровня лития.

Lithium

Беременность:

- Может вызвать тяжелые аномалии у тех кто принимали в триместр первый. Наиболее часто - **Ebstein's Anomaly** (0.1%) трикуспидальный клапан(рекомендовано делать US)
- Если нельзя прекратить прием лития-переводятся на минимальную терапевтическую дозу. (Лучше заранее прогнозировать отмену приема на время беременности).
- Более частое наблюдения за уровнем Li (из-за изменением функции почек в разные периоды беременности и после родов)
- Возможно отменить до беременности и возобновить после родов. (Профилактика интоксикации литием у ребенка – летаргия, синюшность, порвышенные рефлексy, иногда увеличенная печень).
- **Кормление запрещено**

lithium

Гериатрические пациенты

Лекарство не опасное
Принимать во внимание болезни пожилых
Сниженная функция почек
Бессолевая диета
Большая чувствительность на побочные эффекты (начинать с половинной дозы)
Дозы более низкие.

Подростки

Уровень лития такой же
Более значительный подъем веса
Чаще аспе

lithium

комбинация лекарств

- Прекратить за два дня до начала **ECT** – вероятность делирия.
- Большая часть диуретиков повышает концентрацию Li , после их отмены необходимо проверить концентрацию Li
- **osmotic** diuretics, xanthines , кофеин могут снизить концентрацию
- Ингибиторы (**ACE** (angiotensin-converting enzyme **повышают** уровень).
- **Nonsteroidal anti-inflammatory drug** – ибупрофен, вольтарен, индометацин – замедляют выведение- Li) **повышают** уровень)

lithium

комбинация лекарств

- **Антипсихотики** усиливают неврологические побочные эффекты. (избегать высоких доз). Очень редко Encephalopathy
- Недопустима комбинация с кальциевыми блокаторами - neurotoxicity
- **Антикноувальсанты** (клоназепам, карбамазепин, депакин) могут поднять уровень и усилить неврологические побочные эффекты.

lithium

Рекомендации по применению и дозы

- **Перед началом лечения** – ЭКГ, СВС, электролиты, функция почек и щитовидной железы, беременность
- Рекомендованная начальная доза 600 мг. (Обычно 600-1800 мг в день)
- Уровень проверяется через 5 дней после изменения или начала лечения, через 12 часов после последнего приема).
- Уровень в крови - **0.6-1.2 mEq/L** , возможно дойти до **1.5 mEq/L**)
- **maintenance 0.6-1.2 оптимально - 0.8-1.0** (снижает рилапс в 2.6 раза, по сравнению с уровнем 0.4-0.6)

lithium

Рекомендации по применению и дозы

- Прием, как минимум, 4 недели
- Если нет реакции и есть побочные эффекты тяжелые, постепенная отмена – 1-2 недели.
- Проверять уровень лития – раз в 2-6 месяцев.

Объяснения пациенту:

- Сбалансированная солевая диета (при чрезмерно низком – травление литием)
- Следить за поступлением и потерей жидкости (поносы, пот, потеря жидкости) - toxicity

Carbamazepine (Tegretol)



100 mg chew tab



200 mg chew tab



200 mg tab



200 mg CR



400 mg CR



100 mg / 5 mL susp.

Carbamazepine (Tegretol)

- Структура очень похожа на Tricyclic antidepressants
- Используется для лечения
 - acute mania
 - Эпилепсия
 - trigeminal neuralgia
- Для лечения аффективных расстройств применяется с 1960

Carbamazepine (Tegretol)

- Стабилизируется в крови через 4 дня
- $t_{1/2}$ - неустойчивое, в начале лечения (из-за индукции энзимов печени - 8-54) \. Через месяц стабилизируется – 12 часов.
- Метаболизм в печени.

Carbamazepine (Tegretol)

Механизм действия не ясный

Антиэпилептическое действие:

- Блокирует voltage – dependent sodium channels
- В связи с блоком снижается активность кальциевых каналов, которая приводит к снижению **synaptic transmission**
- Дополнительно имеется снижение активности эксцитарной системы, через снижение активности **N-methyl-D-aspartate-glutamate receptor channels**
- Воздействует CNS **catecholamine** neurotransmission
- Воздействует на Adenosine A1 receptor
- Влияет на митохондриальные рецепторы.
- Неизвестно какой из вышеперечисленных механизмов имеет отношение к стабилизирующему аффект действию

Carbamazepine (Tegretol)

Показания

1. BD type I

- Первая линия для лечения острого маниакального состояния(50-70%)
- Первая линия для профилактики мани и депрессии у BD type I
- Карбамазепин эффективен при отсутствии эффекта от лития при :
 - Мания с дисфорией
 - rapid cycling
 - Отсутствие аффективной наследственности в семье
- Аугментация с другими стабилизаторами.

Carbamazepine (Tegretol)

2. Депрессия

- Довольно слабый эффект - 25-33% пациентов
- Как альтернативное лечение для пациентов, которые не отреагировали на конвенциональное лечение

3. Шизоаффективное расстройство либо шизофрения

- Эффективен, особенно при наличии позитивной симптоматики.
- Импульсивность
- Агрессия

Carbamazepine (Tegretol)

4. Импульсивные расстройства

- Ограниченное применение из-за побочных эффектов. Вторая линия после лития, дералина, антипсихотиков)

5. Лечение зависимости к **алкоголю** и **BDZ**

- Эффективность как и у BDZ, אך אין но из-за побочных явлений применение ограничено

6. **PTSD**

- В основном для купирования ажитации и агрессии, в комбинации с литием, антидепрессантами и BDZ

7. **Агрессивное поведение** во всех возрастах.

Carbamazepine (Tegretol)

Побочные эффекты (в основном зависят от дозы)

Наиболее частые:

- Ataxia
- Сонливость
- GI

Carbamazepine (Tegretol)

Blood Dyscrasias – не зависит от дозы

- Апластическая анемия
- Агранулоцитозис (1:125,000) (предупредить больного о возможных болях в горле, температуре, высыпании на коже, кровотечениях)
- Первый год – раз в 3 месяца Общий анализ крови с дифференциалом)
- Лейкопения (анализ крови) (1-2%)

Гепатит

- Чаще всего в первые недели приема
- Если трансаминазы повышаются в три раза выше нормы – прекратить прием и в будущем не возобновлять.

Carbamazepine (Tegretol)

Dermatological Effects

- Высыпания 10-15%
- Чаще в первые 3 недели
- Прекратить прием
- В последующем можно попытаться возобновить
- Редкие побочные : exfoliative dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome

Carbamazepine (Tegretol)

GI

- Частые
 - Тошнота
 - Рвота
 - Дискомфорт в животе
 - Понос
 - Отсутствие аппетита
- **Выход?** Медленный подъём дозы до минимальной терапевтической.

Carbamazepine (Tegretol)

CNS

- В основном спутанность
 - чаще у пожилых и с ЧМТ
 - Повышенная опасность токсичности в комбинации с литием и антипсихотиками
- **CNS toxicity**
 - Атаксия, Сонливость, Тремор, Клонус, высокие рефлексы, Эпи приступ

Carbamazepine (Tegretol)

- Нарушение Cardiac conduction может ухудшить течение имеющегося кардиального расстройства
- Осторожный прием при глаукоме, может вызвать увеличение простаты, ухудшения диабета.
- Не рекомендован при беременности - опасность spina bifida
- Выделяется с молоком матери (не рекомендовано кормление)

Carbamazepine (Tegretol)

Renal Effects

- Иногда вызывает активацию рецептора Vasopressin что приводит к развития клинической картины, похожей на SIADH syndrome of (inappropriate antidiuretic hormone secretion or SIADH other names: Schwartz-Bartter syndrome

Carbamazepine (Tegretol)

- **Комбинация с лекарствами**
- Воздействует на цитохром P450
- Ускоряет метаболизм (снижает уровень многих лекарств) : Ламиктал, Кумадин, Халдол, Депакин, ОСР
- CNS ухудшает функционирование в комбинации с литием, антипсихотим, эритромицин, нифодипин

Carbamazepine (Tegretol) комбинация

- Нельзя с ингибиторами МАО – ждать 2 недели.
- При комбинировании Карбамазепина и Депакина надо уменьшить дозу Карбамазепина и увеличить- Депакина

Carbamazepine (Tegretol)

Рекомендации по приему и дозы

- **Перед началом лечения:** СВС, электролиты, ЭКГ, функция печени.
- **Начинают с 200 мг в день X 2 и можно дойти до 400-1600 мг в день.**
- **Уровень в крови – 4-12 мкр/г/мл**
- **Терапевтическая реакция через 3 недели при мании и чуть дольше при депрессии.**
- **Можно комбинировать с литием и депакином.**
- **Наблюдение: СВС и функция печени раз в 2 недели в первые 2 месяца до 6 месяцев – раз в месяц и потом раз в 6 месяцев**

Valporal (Valproic acid)



125 mg



250 mg



500 mg

Depakote® Tablets



Depakote®
Sprinkle



Depakote® ER
500 mg

Valporal (Valproic acid)

- Для лечения эпилепсии используется с 1963 года
- Быстро всасывается
- $T_{1/2}$ - 10-16 часов
- Метаболизм в печени
- Связывается с белком плазмы
- **Механизм действия:**
 - Увеличивает уровень ГАВА
 - Модулирует натриевые каналы
 - Действует на нейропептиды

Valporal (Valproic acid)

Показания

1. BD

- Эффективен в 66% случаев острого маниакального состояния и как профилактическое лечение
- Эффективен как профилактическое лечение
- Предпочтительнее у пожилых и детей в связи с небольшим кол-ом побочных

● בהעדר תגובה לליתיום, בעיקר ב-rapid cycling, מאניה דיספורית, רקע אורגני וכן שילוב עם חרדה

Valporal (Valproic acid)

2. Шизоаффективное расстройство

- Аугментация к антипсихотикам, но менее эффективна, чем при BD
- Эффективность возрастает в комбинации с литием и карбамазепином

3. Импульсивные расстройства

- Клептомания
- Беспокойство и агрессия

4. Другие расстройства

- MDD
- PD ,PTSD
- Bulimia nervosa

Valporal (Valproic acid)

- **Побочные эффекты**
- GI в первые месяцы – тошнота, рвота, понос
- CNS
 - Седация, атаксия, тремор, дизартрия
- Подъем веса
- Потеря волос
- Тромбоцитопения

Valporal (Valproic acid)

Редкие расстройства

- Fatal hepatotoxicity
- Fatal pancreatitis
- Агранулоцитоз
- Тромбоцитопения
- Слабость дыхательных мышц
- Дефекты младенцев - Spina Bifida
- Encephalopathy

Valporal (Valproic acid)

Лекарственные взаимодействия

- Усиливает тремор, вызванный литием (можно добавить дералин)
- Усиливает седацию антипсихотиков и EPS
- Увеличивает уровень BDZ в крови
- Снижает уровень фенитоина и дезипрамина
- Если комбинация с карбамазепином надо его дозу СНИЗИТЬ
- Влияет на стабильности антикоагулянтов
- Опасен в комбинации с Ламотриджином – повышает его уровень в крови и усиливает вероятность сыпи

Valporal (Valproic acid)

Перед началом лечения:

- СВС, тест на беременность, функция поджелудочной железы, печени,
- Месяц после начала лечения – СВС и функция печени потом раз в 6 месяцев
- В случае повышения энзимов печени:
- Меньше, чем в 3 раза – функция печени раз в 3 месяца
- Больше, чем в 3 раза – раз в две недели

Valporal (Valproic acid)

Дозы

- Перед началом лечения исключить болезни печени и поджелудочной железы
- Начинают с 250 мг в день
- Раз в день поднимают по 250 мг, до 1000 мг в день
- Средняя доза 1200-1500
- Цель – достичь до уровня 50-100 мкг/мл, можно и до 150.

Lamotrigine (Lamictal)



Lamotrigine (Lamictal)

Противоэпилептическое средства.
Воздействует на глутамат, блокирует
натриевые каналы.

- יחסית מעט תופעות לוואי, ואין צורך בבדיקות דם לניטור המינון.
- מאושרת ע"י FDA לטיפול החזקתי בהפרעה דו-קוטבית סוג I.
- יעילה מאד בדיכאון ביפולרי, הן בשלב חריף והן למניעה, כמו כן ב-Rapid-cycling bipolar disorder. אין לה השפעה נוגדת

Lamotrigine (Lamictal)

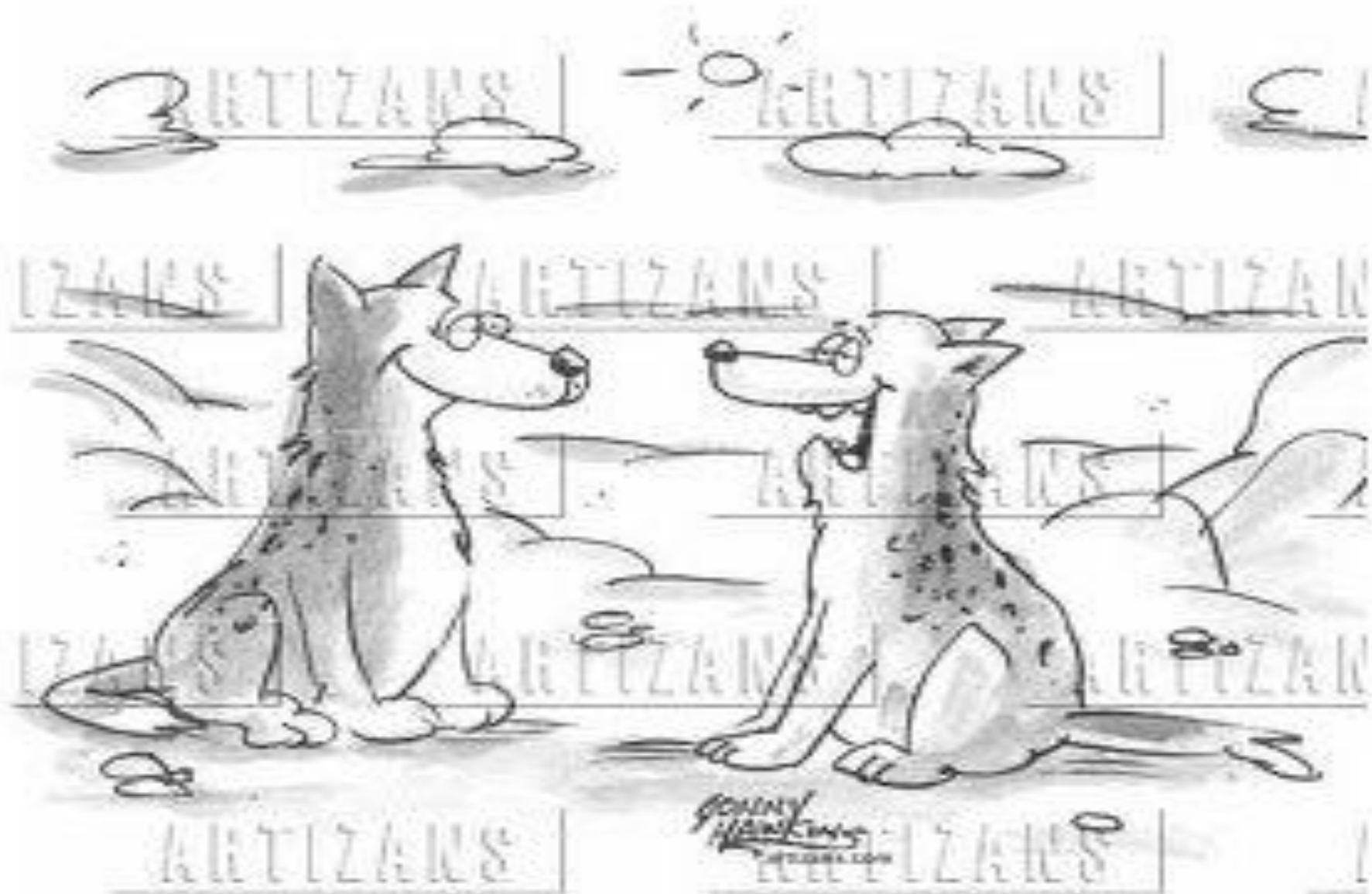
- Побочное явление опасное и очень редкое Stevens-Johnson. Его частота увеличивается, особенно, когда быстро поднимаю дозу, в сочетании с Депакином и у детей.
- Частые – атаксия, слабость, расплывчатое зрение, двоение, головокружение, тошнота, высыпания. Большая часть проходит в течение нескольких дней.
- Если в первом триместре беременности, опасность Oral clefts

Lamotrigine (Lamictal)

- Вальпорал удваивает уровень ламикталя в крови
- Сертралин повышает уровень ламикталя в крови.
- Карбамазепин снижает уровень ламикталя в крови.
- Доза: 25 мг в день- две недели, потом 50 мг – еще 2 недели, 100 мг в день – 1 неделя, 200 мг в день.
- Если опасность развития эпилептического приступа, то прекратить постепенно, в течение 2 недель. Если сыпь – прекратить в тот же день.

Дополнительные Стабилизаторы

- Оланзепин (Зипрекса) в основном для острых маниакальных состояний
- Сероквел
- Риспердон
- ЕСТ



"I stopped all the laughing once I was on the mood stabilizers."

תודה

