

Isiksusehäirete farmakoloogiline ravi

Liis Haavistu

SA PERH Psühhiaatriakliinik

Psühhiaatriakliiniku XII sügiskonverents 29.11.2019

Sissejuhatuseks

- Isiksusehäirete ravi on psühhiaatrias üks suuremaid väljakutseid
- Vähe tõenduspõhiseid ravisoovitusi
- Farmakoteraapia on psühhoteraapiat täiendav ravi, mitte esmavalik

Isiksusehäirete ravi praktikas

- **Ravimite kasutus kõrge:**

- 82 % Inglismaa BPD patsientidest saab farmakoteraapiat (*Ingenhoven, J. Clin Psych, 2015 Apr*)

- **Sageli polüfarmakoteraapia:**

- **USA kohortuuring:** 6 aasta jälgimisperioodil 264-st BPD (borderline personality disorder) patsiendist (*Zanarini et al 2004*)

üle 50% tarvitas ≥ 2 ravimit

üle 19% tarvitas ≥ 4 ravimit

üle 36% tarvitas ≥ 3 ravimit

üle 11% tarvitas ≥ 5 ravimit

- **European Drug Safety Project AMSP:** 2195 BPD haiglapatsiendile ordineeritud ravimite analüüs võrdluses teiste häiretega 2001-2011 (*Bridler et al, Eur Neuropsychopharmac, 2015 Jun*)

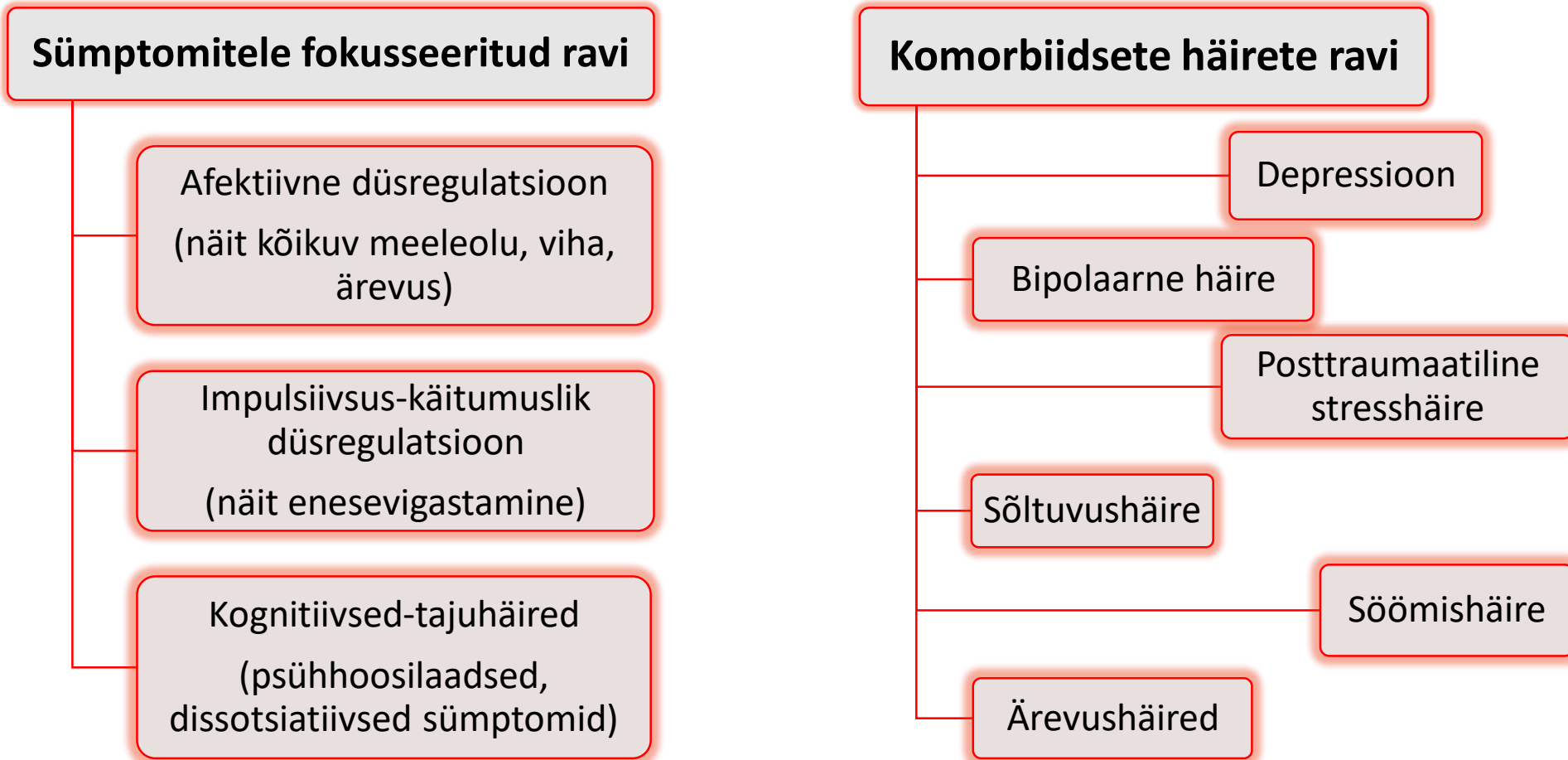
70% ravi antipsühhootikumide või antidepressandidega
33% ravi antikongulsandidega, 4% liitiumiga
30% ravi bensodiasepiinidega

90% vähemalt 1 ravim
80% ≥ 2 ravimit
54% ≥ 3 ravimit

Isiksusehäirete ravijuhised, kus ka farmakoteraapiat käsitletud

- **APA (American Psychiatric Association) 2001 (Guideline Watch 2005)**
 - BPD (borderline personality disorder, piirialast tüüpi ebastabiilne isiksusehäire)
- **NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2009**
 - BPD (täiendatud soovituste osas 2018)
 - ASPD (antisocial personality disorder) (täiendatud soovituste osas 2013)
- **The Australian Clinical Practice Guidelines 2013**
 - BPD
- **Euroopa 7 riigi ravijuhendid: Soome (2008, 2015), Holland (2008), Saksa (2009), Hispaania (2011), Taani (2016), Rootsi (2006, 2017), Šveitsi (2018)**
(S. Simonsen etc, European guidelines for personality disorders: past, present and future, Borderline Pers. Disord. Emot. Dysregul, 2019)
 - Rootsi, Hollandi ja Saksa ravijuhised: isiksusehäireid üldiselt, teised: BPD

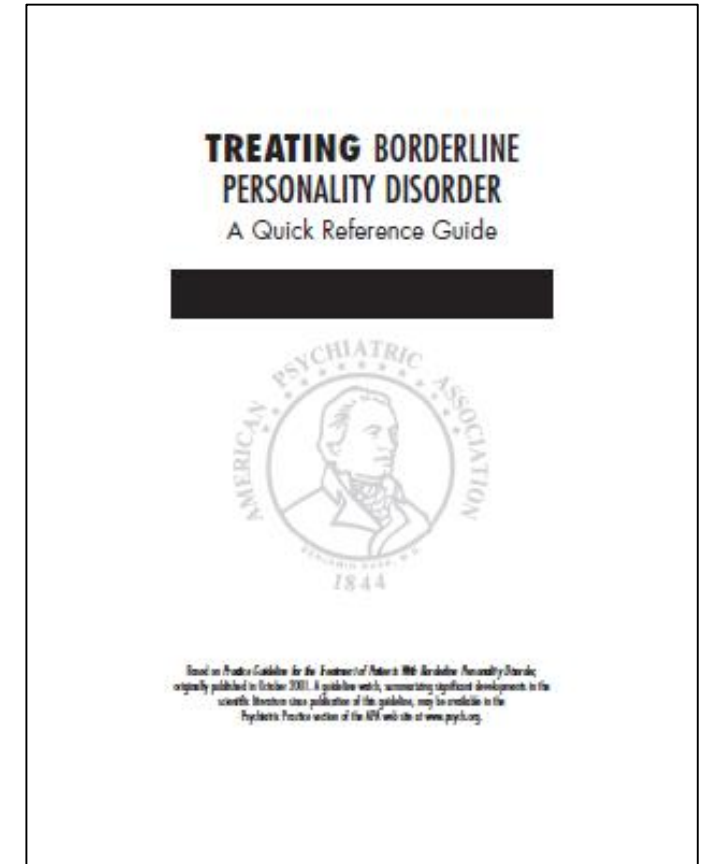
Mida ravida ravimiga isiksushäire korral?



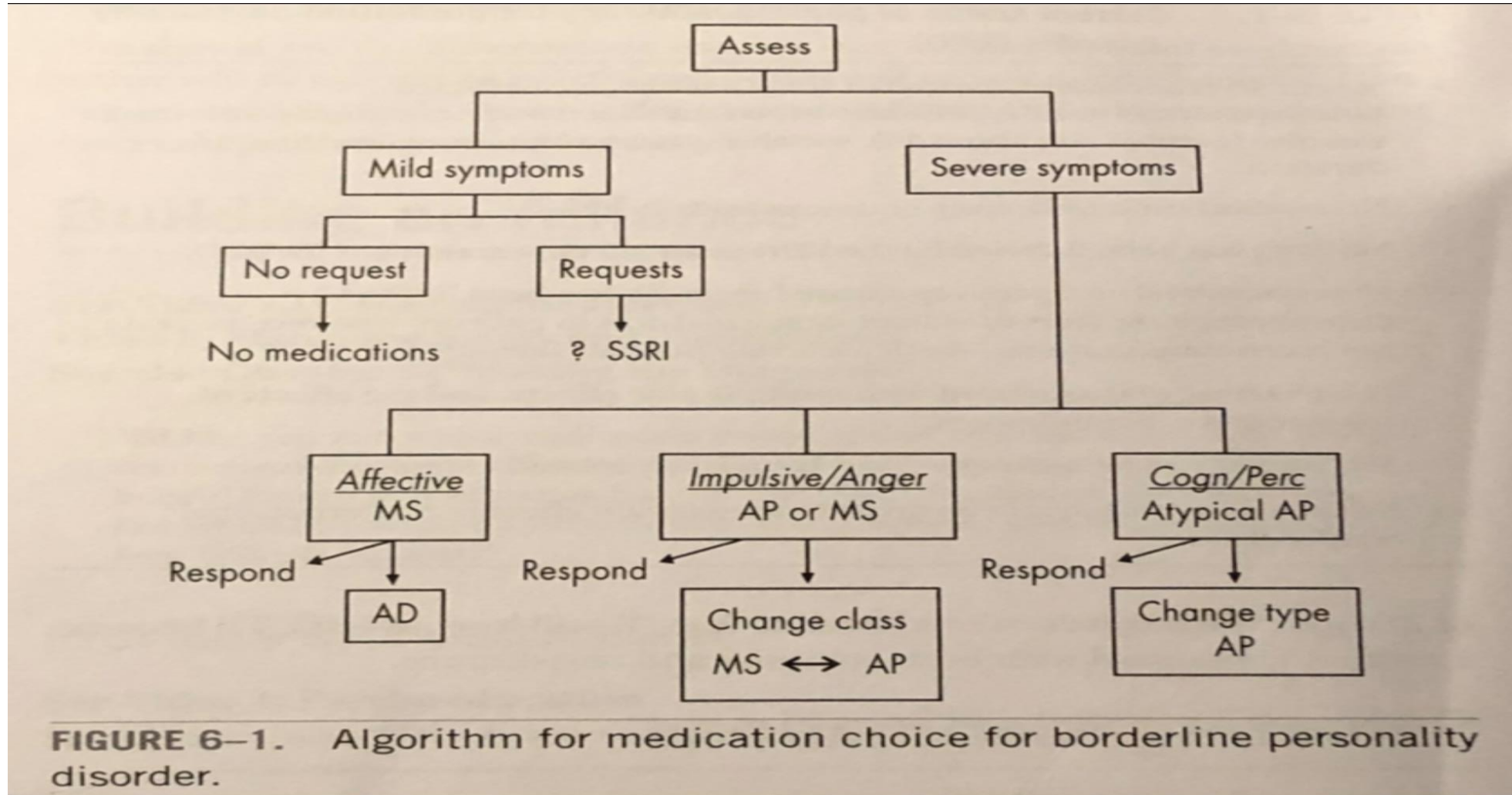
(APA ravijuhis, Hollandi ja Saksa ravijuhised)

APA BPD farmakoteraapia soovitused

- **Afektiivse düsregulatsiooni** korral:
 - esmane ravivalik antidepressant (AD) (SSRI) (ravivastuse puudumisel vahetada teise AD vastu)
 - teine ravivalik meeleolu stabilisaator (MS) (liitium, valproaat, karbamasepiin) või AD augmenteerimine MS/madala annuse antipsühhootikumiga (AP)
- **Impulsiivsuse/käitumusliku düsregulatsiooni** korral:
 - esmavalik AD- SSRI (ravivastuse puudumisel vahetada AD-d)
 - osalise ravivastuse korral augmenteerida Li-ga, vajadusel kaaluda ravi valproaadi, karbamasepiini või atüüpilise AP-ga
 - raviefekti puudumisel kaaluda ka klosapiini
- **Psühhoosilaadsete sümptomite** korral:
 - väikeses annuses atüüpiline AP (resistentsuse korral ka klosapiin), mis võiks parandada ka alanenud meeleolu, impulsiivsust, viha-vaenulikkust



Gundersoni algoritm



(Gunderson J.G. *Handbook of Good Psychiatric Management for Borderline Personality Disorder*, 2014)

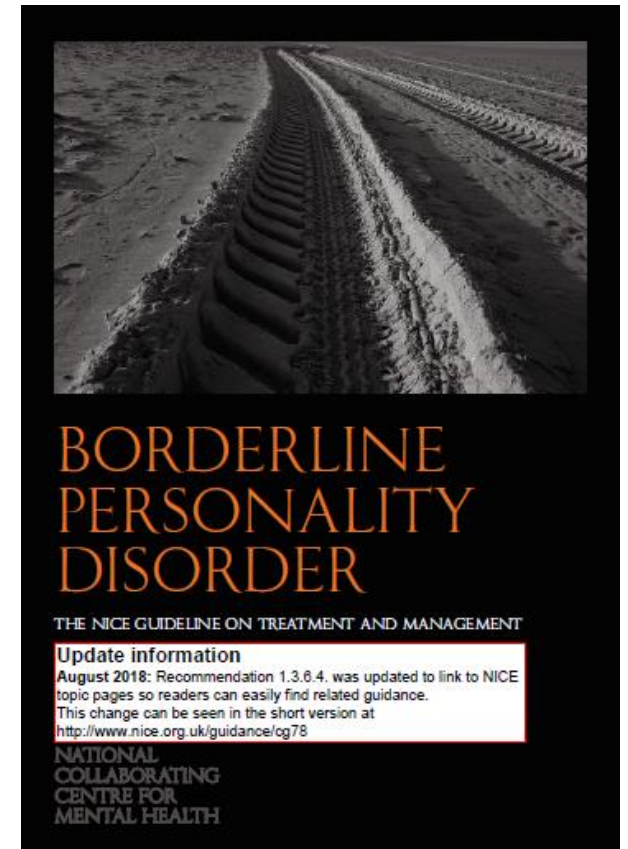
Suurbritannia NICE ja Austraalia ravijuhised

- Ei anna konkreetseid farmakoteraapia ravisoovitusi
- Põhinevad 28 RCT-l (randomiseeritud kontrollitud uuringul) BPD ravi kohta (AP, AD, MD, muu)
- Mõned tõendid, et farmakoloogiline ravi võib leevendada BPD patsientidel esinevaid sümptome: viha, ärevus, vaenulikkus, impulsiivsus
- Puudub tõestus, et farmakoloogilisel ravil efekt BPD-le üldisemalt



CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT
OF BORDERLINE PERSONALITY DISORDER

WORKING TO BUILD A HEALTHY AUSTRALIA



Suurbritannia NICE ja Austraalia ravijuhised

- Vaatlevad mitmeid süstemaatilisi ülevaateid ja metaanalüüse, mis võrdlevad farmakoteraapia efektiivsust võrreldes platseeboga sümptomitele, BPD-le üldisemalt, mille alusel samuti konkreetseid soovitusi ei anta
- **Cochrane süstemaatiline ülevaade 27-st BPD farmakoteraapia randomiseeritud uuringust:**
 - AD- st leiti amitriptüliinil toimet depressiivse sümptomaatika ↓, teistel mitte
 - Valproaat ↓ viha, interpersonaalseid probleeme, lamotrigiin ↓ viha ja impulsiivsust, topiramaat ↓ viha ja interpersonaalseid probleeme
 - Aripiprasoolil leiti toimet BPD patoloogia ↓, haloperidoolil viha ↓, flupentiksoolil suitsidaalse käitumise ↓
 - Oomega-3 rasvhapetel leiti seos depressiooni sümptomite leevenemisele

Suurbritannia NICE ja Austraalia ravijuhised

- **21 randomiseeritud kliinilise uuringu metaanalüüs BPD ja skisotüüpse isiksushäire farmakoteraapia suhtes:**
 - Afektiivne düsregulatsioon - MS ja madalas doosis AP-d efektiivsemad kui AD-d
 - Kognitiivsed- tajuhäired - AP-d on efektiivsemad võrreldes AD ja MS-ga
 - Impulsiivsus, kontrollimatu käitumine- MS-d on efektiivsemad kui AD-d ja AP-d

Suurbritannia NICE ja Austraalia ravijuhised

Metaanalüüs (1990-2011 BPD ravi kohta avaldatud uuringute alusel), Australian Guidelines:

AD

- fluvoksamiinil efekt BPD sümptomite paranemisele üldisemalt, viha ei mõjuta
- phenelsiin- efekt vaenulikkuse ↓

MS

- valproaadil leiti efekt ärritumise ↓, depressiooni paranemisele, interpersonaalse, sotsiaalse funktsioneerimise paranemisele, aga mitte vaenulikkuse, viha ja suitsidaalsuse vähenemisele
- lamotrigiinil efekt viha ↓, aga mitte BPD sümptomitele
- topiramaadil toime üldise psühhopatoloogia, vaenulikkuse, ärevuse ↓ ja interpersonaalse ja sotsiaalse funktsioneerimise paranemisele

AP

- haloperidoolil efekt üldise funktsioneerimise paranemisele, aga halvendas depressiooni sümptomaatikat
- **aripiprasoolil hea efekt kõige suuremas hulgas tulemusnäitajates** - üldise psühhopatoloogia paranemisele, vihale, vaenulikkusele, depressioonile, ärevusele, interpersonaalsele ja sotsiaalsele funktsioneerimisele
- olansapiinil efekt BPD sümptomite, üldise psühhopatoloogia, vaenulikkuse, ärritumise ↓, üldise funktsioneerimise paranemisele
- ziprasidoonil ühe uuringu alusel efekti ei leitud

Table 5.4 Summary of meta-analysis of pharmacotherapy trials in BPD

	Overall	Aripiprazole	Carbamazepine	Valproate ^m	Fluvoxamine	Haloperidol	Lamotrigine	Olanzapine	Phenelzine	Topiramate	Ziprasidone
BPD symptoms	NS	–	–	–	✓ ¹	NS	NS ¹	✓	NS	–	NS ¹
General psychopathology	✓	✓ ¹	NS ¹	–	–	NS	–	✓	NS	✓ ¹	NS ¹
Anger	✓	✓ ¹	–	NS	NS ¹	–	✓ ¹	NS	–	NS	NS ¹
Hostility	✓	✓ ¹	NS ¹	NS ¹	–	NS	–	✓ ¹	✓	✓ ¹	NS ¹
Irritability	✓	–	–	✓ ¹	–	–	–	✓	–	–	–
Depression	✓	✓ ¹	NS ¹	✓	–	×	–	NS	NS	NS ¹	NS ¹
Anxiety	✓	✓ ¹	NS ¹	–	–	NS ¹	–	NS ¹	NS ¹	✓ ¹	NS ¹
Suicidality and self-harm	NS	–	–	NS ¹	–	–	–	NS	–	–	NS ¹
General functioning	✓	–	NS ¹	–	–	✓	–	✓	NS	–	–
Interpersonal and social functioning	✓	✓ ¹	NS ¹	✓ ¹	–	–	–	NS	–	✓ ¹	–
Weight gain	NS	–	–	NS ¹	–	NS ¹	NS ¹	NS	NS ¹	✓*	–

Meta-analysis based on clinical trials published between 1990 and 2011 that met inclusion criteria (detailed in Appendix F).^{41-43, 45-49, 53-55, 57, 59, 60, 207, 208} Forest plots on which this summary is based are provided in Appendix H (separate document).

- ✓ Statistically significant favouring treatment with more than one trial included in the analysis
- ✓¹ Statistically significant favouring treatment based on a single trial only
- NS Non-significant with more than one trial included in the analysis
- NS¹ Non-significant based on a single trial only
- × Adverse outcome (statistically significant favouring control group with more than one trial included in the analysis)
- Outcome not reported in trials/not included in meta-analysis
- ✓* Greater weight gain in the control group

Suurbritannia NICE ja Austraalia ravijuhised

- Teostatud uuringute alusel on tõendus põhiste ravisoovituste andmine keeruline, kuna
 - iga ravimi kohta vähe uuringuid
 - uuritavate arv väike (keskmine 40)
 - uuritavad erinevast populatsioonist (ambulatoorsed, haiglaravi patsiendid, sümptomaatilised vabatahtlikud)
 - erinevate hindamisskaaladega, limiteeritud kestvusega (max 24 nädalat)
- Puuduvad uuringud bensodiasepiinide ja EKRI kohta
- Viimastel aastatel lisandunud üksikud positiivse tulemusega RCT-d (aripiprasooliga, kvetiapiiniga)
- Kuna ühelgi ravimil ei ole näidustust isiksusehäirete raviks, siis peab ravi alati hoolikalt kaaluma, andma sellekohaseid selgitusi patsiendile, korrektset dokumenteerima

Kokkuvõtted Euroopa ravijuhiste farmakoteraapia soovitustest

(S. Simonsen etc, *Borderline Pers. Disord. Emot. Dysregul*, 2019)

Šveitsi ravijuhis 2018 (BPD)

- Farmakoteraapia kriisi korral lühiajaliselt, vajadusel sümptomile fokuseeritud ravi väikeses annuses:
- **Lamotrigiin ja topiramaat** viha, agressiooni ja impulsiivsuse vähendamiseks
- **Kvetiapiin ja aripiprasool** ärritumise ja kognitiivsete –tajuhäirete vähendamiseks
- **Vältida bensodiasepiine, polüfarmakoteraapiat**
- Komorbiidsete häirete ravi hinnata süstemaatiliselt ja põhjalikult

Taani ravijuhis 2016 (BPD)

- AD, MS ja AP ravi ordineerida vaid väga põhjalikul kaalumisel

Soome ravijuhis 2015 (BPD)

- Eelistatud on **MS-d** (vähendavad impulsiivsust ja agressiivsust) ja **AAP-d** (leevendavad erinevaid sümptome)
- SSRI-d võivad efektiivsed olla komorbiidsete häirete ravis
- **Hoiatab polüfarmakoloogia osas!**

Kataloonia ravijuhis 2011 (BPD)

- Ei ole tõestust farmakoteraapia efektiivsuse kohta, kaaluda vaid adjuvantse ravina psühhoteraapiale või psühhosotsiaalsele interventsioonile mõne sümptomi vähenemise või üldise toimetuleku parandamise eesmärgil. **Hoiatus BZD ordineerimise osas**

Rootsi ravijuhis 2017 (isiksusehäired üldiselt)

- Ravimeid mitte kasutada esmase ravivalikuna, vaid kaasuvate häirete korral

Komorbiidsete häirete ravi

- Isiksusehäirega patsiente tuleb alati uurida kaasuvate psüühikahäirete suhtes ja nende esinemisel neid ravida
- BPD patsientidel esineb suurema tõenäosusega depressiooni, bipolaarset häiret, PTSH, sõltuvushäireid ja psühhoosi võrreldes üldpopulatsiooniga. vähemalt ühe komorbiidse psüühikahäire levimus elu jooksul selles grupis on 100 % (*Bender et al., 2001*)
- Ravi vastava häire ravijuhise järgi
- Soovitatud ravida esmasena komorbiidset häiret siis, kui häire esinemine takistab aktiivset õppimist (sõltuvushäired, mania, PTSH) või motivatsioon madal (anoreksia). (*Gunderson J.G. Handbook of Good Psychiatric Management for Borderline Personality Disorder, 2014*)

Kriisiravi

- Pole ühtegi RCT-d farmakoteraapia kohta isiksusehäirete kriisiravis
- BPD korral võib ägedas kriisis farmakoteraapiat lühiajaliselt kasutada, kui psühholoogilised sekkumised pole piisavad, ravimit ei tohi kasutada muu sekkumise asemel
- Kui ravim kriisi korral ordineeritakse, siis soovitav on monoteraapia sedatiivse ravimiga kuni nädal, arvestada võimalike koostoimetega psühhoaktiivsete ainetega, väikesed annused ja väljastada retsept väikese kogusega üledoosi vältimiseks
- Vajalik pärast kriisi lahenemist ravimist võõrutada

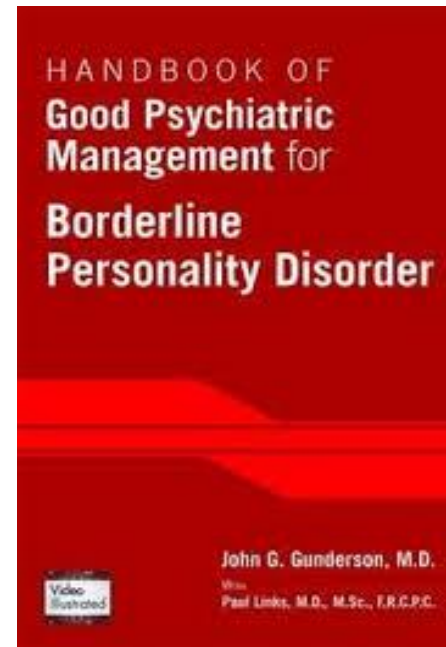
Tulevik

- NMDA neurotransmissiooni mõjutamine psühhofarmakoteraapia ja psühhoteraapia sünergeerimiseks ?
- Endokannabinoidide transmissioon?
- Opioid partsiaalsed agonistid või kappaa antagonistid?
- Neuropeptiidid? (oksütotsiin?) (*Ripoll, Dialogues Clin. Neurosci, 2013*)
- Ajustimulatsioonil põhinevad ravimeetodid?

Jäävad teoreetiliseks, ei saa teha järeldusi

“Borderline patients have a right to assume professionals who treat them have been trained to do so.”

„The Father of BPD“ John Gunderson, 1942-2019



- Ühemõtteliste juhiste puudumisel jääb isiksusehäirete farmakoteraapia määramine sageli ühe psühhiaatri vastutusalasse ehk siis patsiendi heaolu sõltub konkreetse psühhiaatri individuaalsetest soovitustest
- Kas oleks parem, kui oleks koostatud farmakoteraapia algoritmid spetsiifilistele sümptomitele parimale olemasolevale tõenduspõhisele infole ja kliiniliste ekspertide soovitustele baseerudes, kui üldse mitte soovitusi jagada?

Ingenhoven, Paton et al, J. Clinical Psychiatry, 2015

Kokkuvõtvad soovitused

- Eelista psühhoterapeutilist sekkumist
- Kaalu farmakoteraapiat komorbiidse häire korral, konkreetse sümptomi raviks, lühiajaliselt kriisiravis
- Farmakoteraapia alustamisel tee kokkulepped patsiendiga, teavita, et tegemist off-label ravimiga, dokumenteeri hoolikalt („shared decision making“)
- Eelista **monoteraapiat**, hoidu kõrge sõltuvusepotentsiaaliga ja toksilistest ravimitest
- Alusta aeglaselt, jätka aeglaselt (start slow, go slow!)
- Eelista sümptomite ravis madalas annuses antipsühhootikume (aripiprasool kuni 15 mg, olansapiin 2,5 mg-10mg, kvetiapiin kuni 150 mg) ja meeleolu stabilisaatoreid (lamotrigiin kuni 200 mg)
- Antidepressante kasuta kaasuva depressiooni või ärevusehäire korral
- Jälgi kõrvaltoimete osas
- **Hoidu ravimi vahetamisest iga kriisi või meeleolu muutuse ajal**

Täna kuulamast!