

Missuguseid ravimeid kasutada kaksikdiagnoosiga patsientide ravis?

Ants Kask, dr. dr. med
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Psühhiaatriakliinik

Kaksikdiagnoosiga patsientide käsitus üld- ja eriarstiabis. Eesti ja Suurbritannia kogemused
11.01.2017, Tallinn.



Huvide deklaratsioon



- Käesoleva ettekandega seonduvalt huvide kontlikte ei ole



Kava



- Mis on kaksikdiagnoos ja kuidas seda ära tunda?
- Ärevushäired ja depressioon kui sagedasemad kaasuvad psüühikahäired kaksikdiagnoosiga patsientidel
 - Primaarne ja sekundaarne psüühikahäire ja kuidas neid eristada?
- Mis ravimid omavad tõendatud efektiivsust alkoholi tarvitamise häirega patsientidel kelle kaasub ärevus- ja/või meeleoluhäiretega (v.a. bipolaarne häire)?
 - Milliste ravimite kasutamisest hoiduda?





Kaksikdiagnoos e komorbiidsus

NIDA (National Institute on Drug Abuse):

- Samal inimesel on kaks või enam haigust
- Haigused võivad esineda samal ajal või järjest
- Komorbiidsus viitab ka haiguste omavahelisele seosele

EMCDDA (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction):

- kahe või enama RHK alusel määratletud psühhiaatrilise haiguse ajutine koosinemine



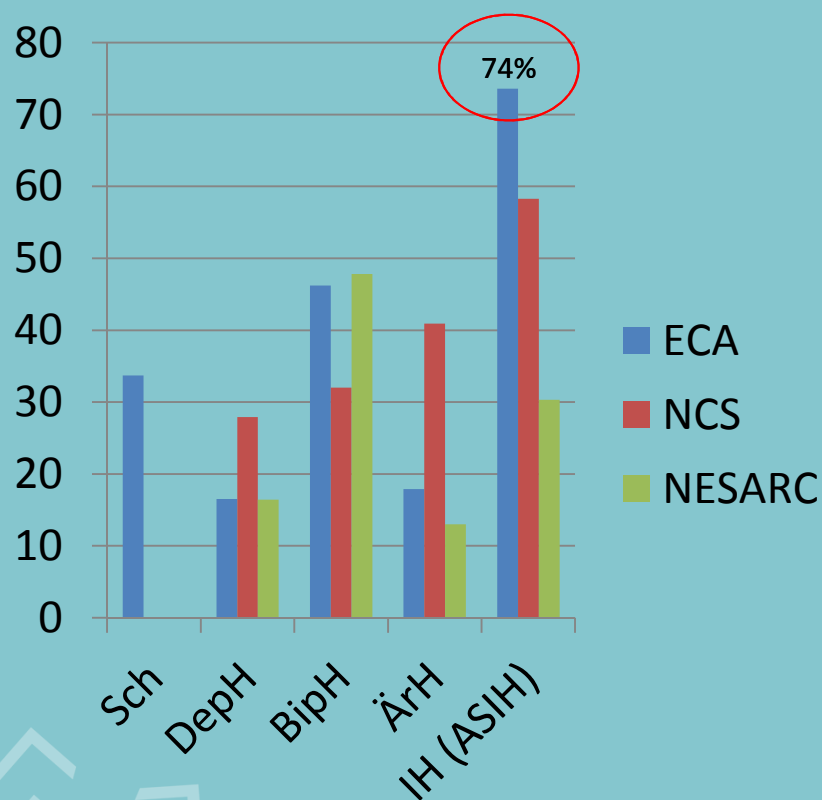
Kaasuvad psüühikahäired alkoholi tarvitamise häire / alkoholi liigtarvitamise korral

- Komorbiidsus on väga sage (50-60%)
 - Risk psüühikahäirete tekkeks alkoholi ja teiste uimastite ainete tarvitamisel on suurem kui vastupidises situatsioonis – psüühikahäire mõju sõltuvushäire (*de novo*) tekkeks ei ole samaväärne
- Teatud häirete korral alkoholitarvitamine sekundaarne (ATH/ärevushäired -> sõltuvushäired, ATH ravi võib vähendada sõltuvushäirete tekkeriski)
- Psühhiaatrilised sümptomid võivad kaasuda alkoholi tarvitamise häirele või ilmnedada kui patsient on olnud mõnda aega alkoholi tarvitamata / vähendanud tarbimist

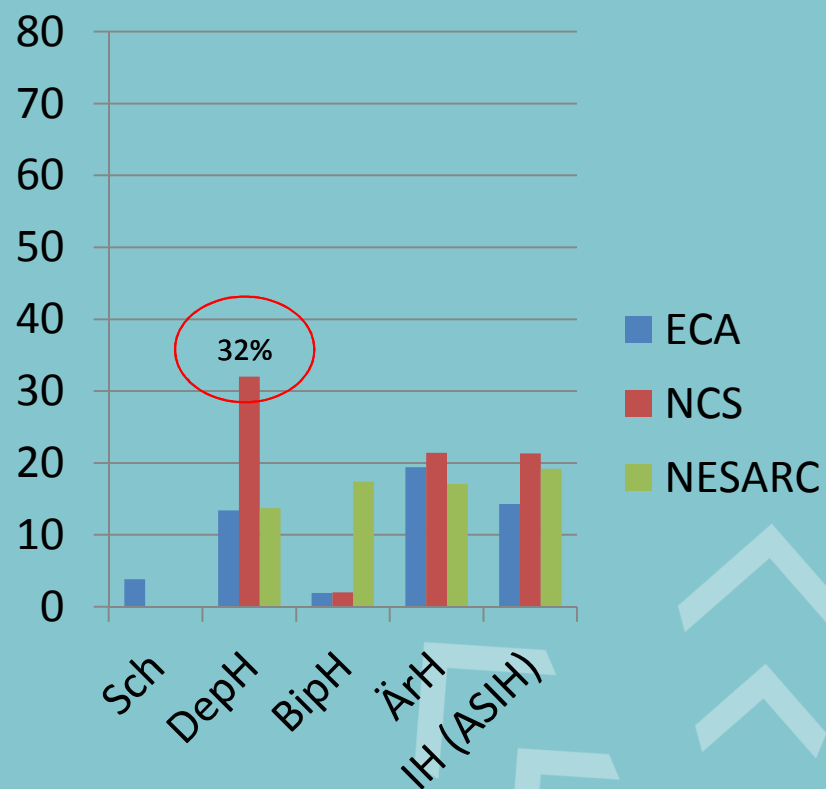


Komborbiidse alkoholi tarvitamise häire levimus epidemioloogilistes uuringutes

Primaarne psüühikahäire + sekundaarne alkoholi tarvitamise häire



Primaarne alkoholit tarvitamise häire + sekundaarne psüühikahäire





„Kaksikdiagnoosimine“ - Ärevushäired (ÄrH)

- Keerukas, sest põhjuseid on mitmeid
 - Ärevushäirete (ÄrH) sümptomite põhjused
 - Võõrutus
 - Intoksikatsioon (indutseeritud ÄrH)
 - Tsirkulaarsed kausaalsed seosed
 - Alkoholi jt uimastite kasutamine ärevuse leevendamiseks
 - ÄrH sümptomid võivad tekkida uimastite tarvitamisega seotud stressiga (nt. hirm vahelejäämise ees)
- Ärevuse sümptomite jälgimine ja hindamine sel patsiendil, kes on pikemat aega olnud aineid tarvitamata võimaldab hinnata kas tal on abstinentsist/intoksikatsioonist põhjustatud ärevus või primaarne ÄrH (min kainusperiood 1 kuu)
 - Aeg ärevussümptomite tekkeni
 - Alkohol, bensodiasepiinid – päevades
 - Kannabinoidid – 1 nädala pärast peale viimast tarbimist
 - Kestuse hindamine komplitseeritud, sest enamasti kasutatakse ka sümptomeid leevendavaid ravimeid



„Kaksikdiagnoosimine“ - Meeleoluhäired (DepH)

- Keerukas, sest...
 - Alkoholi tarvitamise akuutsed ja kroonilised toimed võivad sarnaneda depressiooni sümptomitele (unetus, isupuudus)
 - Raske eristada võõrutusnähte või alkoholi toimet depressioonisümptomitest (nt. unetus, täidesaatva funktsiooni langus)
 - Depressiivsete häirete diagnoos on sündroomipõhisem kui teiste häirete puhul kus patofüsioloogia avaldub selgemalt ja on ka olemas biomarkerid



DSM-5 soovitusel täpsemaks diagnoosimiseks

- „*Oodatud toime*“
 - Sümptomid, mis on spetsiifilised intoksikatsioonile või võõrutusele mingist aineist ja mida seetõttu **ei saa tõlgendada teise haiguse sümptomitena** (nt. unetus stimulantide kasutajal)
- „*Ainest indutseeritud*“
 - Häired, mis ilmnevad seoses ainete tarvitamise või nende efektidest taastumisega ja on **intensiivsemad** kui aine toimest võiks eeldada
- „*Primaarne*“
 - Psüühikahäired, mis ei ole otseselt põhjustatud ainetest ja tekkivad teiste sõltumatute haiguste tõttu



Depressiivse episoodi diagnoosimine alkoholikasutuse foonil

- Depressioon esineb sageli koos alkoholi tarvitamise häirega
- Naistel sagedamini

Primaarne depressioon

- Depressiooni sümptomid avalduvad alkoholi stabiilse tarbimise foonil
- Depressiooni sümptomid püsivad kainusperioodi ajal
- Anamneesis depressiooni-episoodid ilma alkoholi tarvitamiseta
- Varasemalt dokumenteeritud hea ravivastus antidepressantidele
- Depressioon lähisugulastel

Indutseeritud depressioon

- Depressiooni sümptomid avalduvad alkoholi suurema tarbimise foonil
- Depressiooni sümptomid ilmnevad tarbimise märgatava languse foonil

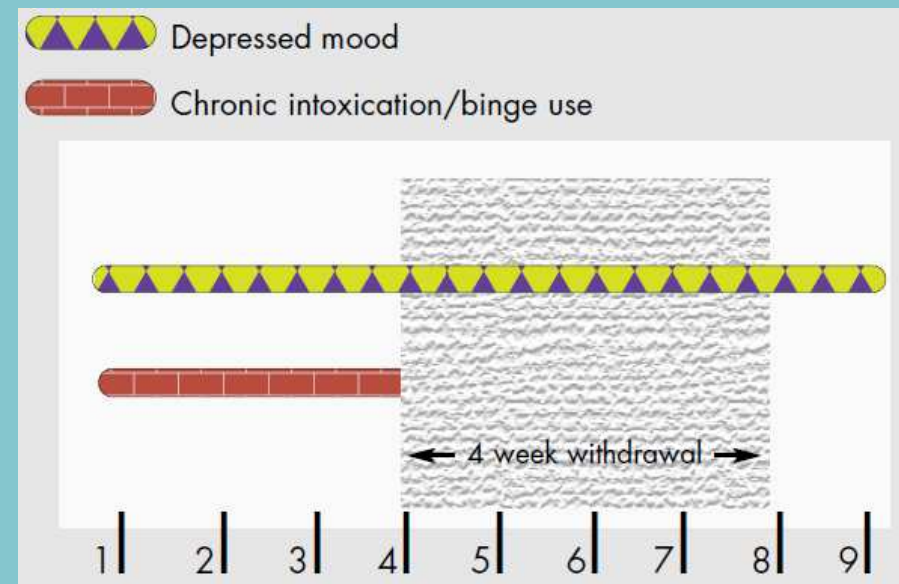
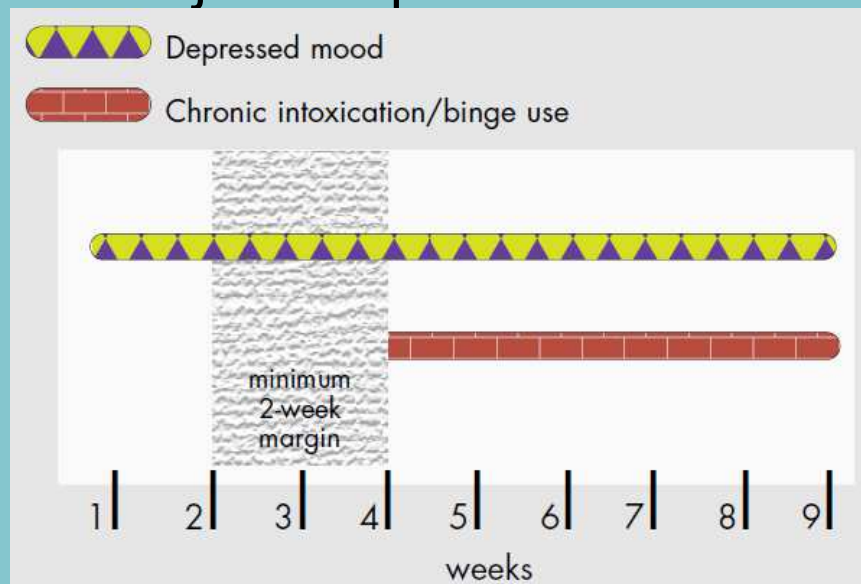


PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders)

- **Primaarne depressioon (2/3 juhtudest)**

- Sümptomid esinevad vähemalt 2 nädalat enne joomaepisoodi

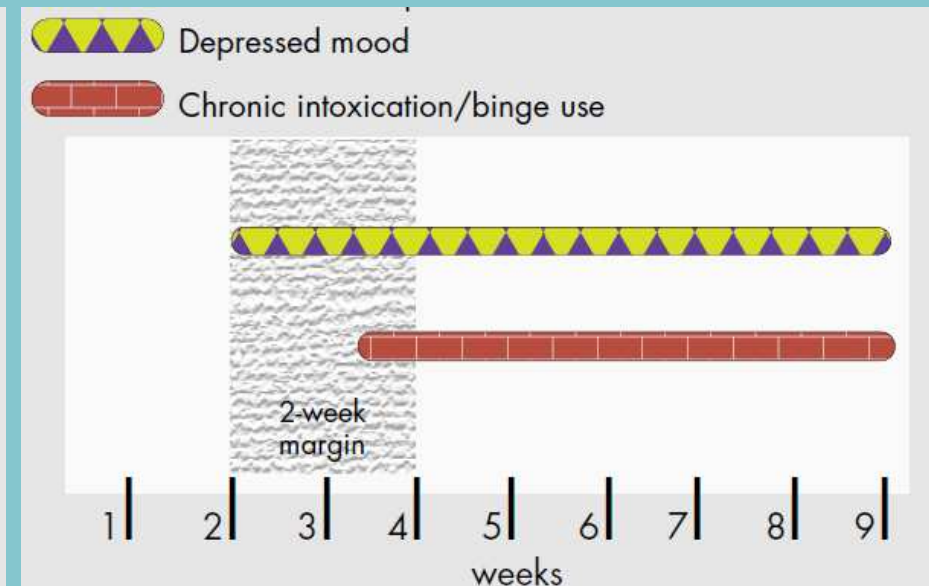
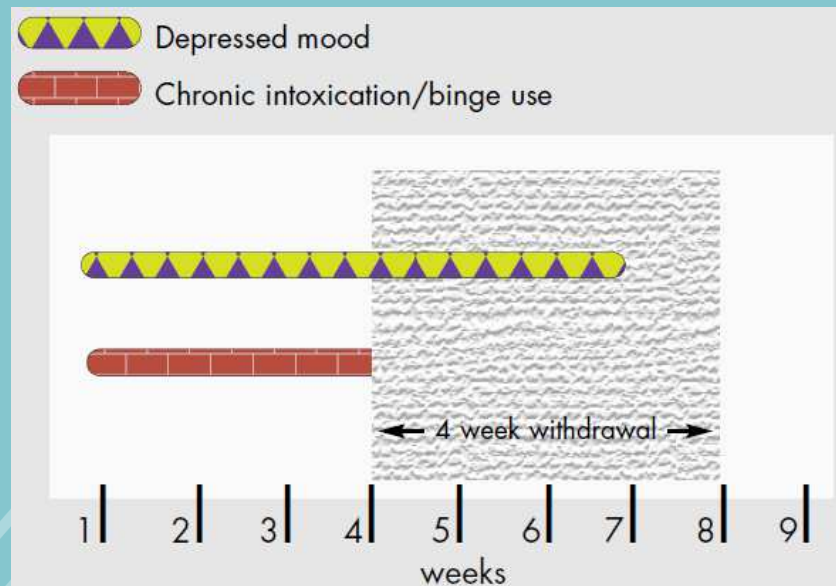
- Sümptomid püsivad 4+ nädalat peale joomaepisoodi





PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders)

- **Alkoholist indutseeritud depressioon (1/3 juhtudest)**
 - Sümptomid esinevad ainult joomaperioodi ajal
 - Sümptomid tekkivad vähem kui 2 nädalat enne joomaperioodi





Komorbiidse depressiooni (DepH + SH) kliinilised iseärasused

- Esineb sagedamini mõõduka-raske sõltuvuse korral, kuritarvitamise korral harvem
- Sagedamini iseseisev kui indutseeritud (v.a. alkoholisõltuvuse korral)
- Halvema kuluga
- Sagedamini suitsiidikatseid ja suitsiide
- Rohkem teisi somaatilisi ja psühhiaatrilisi komorbiidsusi (ka teisi sõltuvushäireid)
- Rohkem sotsiaalseid probleeme, tervishoiuteenuste kasutamist (k.a. EMO/psühhiaatrilised raviteenused)



Üldised soovitused komorbiidse depressiooni raviks

- Depressiooniepisoode tuleb ravida ka siis kui patsient kasutab aktiivselt psühhoaktiivseid aineid, ravida tuleb ka sõltuvushäiret, sest depressiooni ravi ei asenda sõltuvushäire ravi
- Sõltuvushäiret tuleb ravida ka siis kui patsiendil on samaaegselt depressiivne episood. AD ei mõjuta oluliselt sõltuvushäiret, tuleb kaaluda sõltuvushäire spetsiifilist ravi
- Ainete tarvitamine ei ole piirang depressiooni ravimiseks
- Primaarse depressiooni korral on AD toime tugevam
- Ravi peaks hõlmama nii farmakoloogilisi kui psühhoterapeutilisi meetmeid



Komorbiidse depressiooni (DepH + SH) farmakoteraapia

- Enim on tehtud kliinilisi uuringuid alkoholitarvitamise häirega depressiooniga patsientidel
- Efektiivsusele lisaks tuleks lähtuda ka ravimite
 - ohutusest
 - nende mõjust teiste ainete tarvitamisele
 - väärkasutamise ja kuritarvitamist/sõltuvust tekitavast potentsiaalist
- NB! Rahvusvaheline konsensus soovituslike ravimite osas puudub



Komorbiidse depressiooni (DepH + SH) farmakoteraapia

- Ravitulemused halvemad SSRI-dega vs mitte-SSRI-dega
 - SSRI ei ole komorbiidse depressiooni ravis efektiivsed
 - **Imipramiin ja desipramiin** leevendavad depressiooni alkoholi tarvitamise häirega patsientidel
 - Venlafaksiin, mirtasapiin ja nefasodoon ei ole efektiivsed
- Antidepressandid üksi ei mõjuta otseselt sõltuvushäire kulgu

adicciones revista versión online

Tirado-Munoz et al (2017) Dual diagnosis in depression: treatment recommendations



Tritsüklilised antidepressandid Eestis

- **Amitriptüliin** komorbiidsuse (DepH+ATH) korral
 - Vs tianeptiin - sama efektiivne, platseebo-kontrollitud uuringuid ei ole
- **Nortriptüliin** (25-150 mg, tavaliselt 25-75mg öhtul)
 - Aitab loobuda suitsetamisest
 - Efektiivsem platseebost
 - Sama efektiivne kui bupropioon
 - Tungi vähendav toime madalamate annuste juures
 - Mõju alkoholitarbimisele (+ASIH; Powell et al 1995)
- **Klomipramiin?**
- TCA koos alkoholiga - > tugevam sedatsioon, minestamise ja konvulsioonirisk, risk on madalam SSRI-dega
 - Kuritarvitamise potentsiaal?

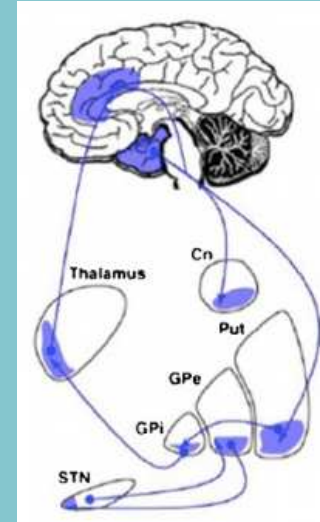


Lisaks depressioonile on vaja ravida ka sõltuvushäiret!

- Uskumused:
 - Depressiivsed kaebused alkoholitartajatel ei ole päris depressioon => depressiooni ei ravita
 - Kui depressioon välja ravida kaovad ka probleemid alkoholitartamisega => alkoholitartamise häiret ei ravita
- Andmed kliinilistest uuringutest: Kuigi antidepressandid stabiliseerivad meeleolu ei vähenda nad alkoholi liigtartamist



Komorbiidsed ärevushäired



- Sage – 20-40%
 - Generaliseerunud ärevus
 - Sotsiaalärevus/sotsiaalfoobia
 - Post-traumaatiline stressihäire
- Häirunud prefrontaalkoore-striaatumi ja limbilise süsteemi (PSL) aktiivsus
- Efektiivsuseuuringuid veelgi vähem kui depressiooni korral
- Valikravimiks SSRI (paroksetiin, sertraliin)
 - Raske sõltuvuse ja kaasuvate isiksushäirete korral võivad SSRId suurendada alkoholitarbimist => kasutada ettevaatlikult
- **Anksiolüütikumid (bensodiasepiinid)**
 - NB! Ei saa lähtuda isoleeritud ärevushäirete juhustest, mis on BDZ kasutuse suhtes leebemad
 - Ainult lühiajaliselt võõrutussümptomite raviks
 - Kauem kui 1 nädal ainult kaasuva BDZ-sõltuvuse korral, ka siis mitte üle 4 nädala kõrge tolerantsuse ja sõltuvuse riski tõttu
 - Püsiv kasutamine võib viia ärevuse krooniliseks muutumiseni (nt . PTSH korral)
- **Antikonvulsandid**
 - Gabapentiin: ärevuse ja alkoholitungi vähenemine
 - Topiramaat (50-200mg): efektiivsem naltreksoonist
 - Pregabaliin: vähem ärevust, agressiivsust, psühhootilisust, pikem kainus vs naltreksoon

Gimeno et al (2017)



Soovitused bensodiasepiinide

väljakirjutamiseks: interpersonaalne mõõde

1. Vältige väljakirjutamist emotsioonide ajal, sõltumata sellest kui stressitekitav olukord ka ei oleks või sõltumata sellest milline on patsient
2. Omage hästi läbimõeldud üldist lähenemist väljakirjutamisele ja ärge kalduge sellest kõrvale
3. Olge teadlik kuidas ravimi väljakirjutamine mõjutab teie otsustamist ja suhteid patsiendiga
4. Omage konservatiivset lähenemist väljakirjutamisele, eriti kui on kahtlus sõltuvushäire esinemisele
5. Omage õpetavat-juhendavat hoiakut, arutlege riskide ja kasude üle, põhjendage väljakirjutamist ja sellest hoidumist, vestelge informeeritud nõusolekust, sõltuvuse riskist ja selle ennetamisest
6. Konsulterige keerukates situatsioonides kolleegidega, vältige erialast isolatsiooni. Uurige, kuidas kolleegid käituvad - võimalus parandada ravikvaliteeti praksises kus on rohkem arste.



Antidipsotroopsed ravimid

- OR-antagonistid: naltreksoon > nalmefeen
 - Blokeerivad ka endopiidide toime
 - Kaksikdiagnoosiga patsientidele ei ole uusi riske
 - Ei mõjuta seksuaalfunktsiooni koos paroksetiini või desipramiini (Thapa et al 2017)
- Disulfiraam
 - Psühhiaatrilise komorbiidsusega patsientidel alakasutatud
 - Risk positiivse sümptomaatika tekkeks suurte annuste kasutamisel (>500mg), tavaannustega (200-250 mg) mitte
 - Leitud ka nõrk dopamiinergilist ülekannet soodustav toime
 - Võib aidata vältida negatiivsete sümptomite ilmnemist
 - Vähendab kokaiini tarbimist alkoholsõltuvusega patsientidel (500 mg)
 - Ravi alustamine
 - Küllatusdoosidega (200 mg): 800->600->400->200mg või 500 mg 1 nädal iga päev, edasi ülepäeviti või ½ tbl päevas
 - Riskidest teavitamine – soovituslik kirjalik nõusolek koos tugiisikuga
 - Umbes 30% ei teki soovituslike annuste kasutamisel disulfiraamreaktsiooni!



Ravimite ratsionaalne kasutus – väljakutse kaksikdiagnooside ravis?

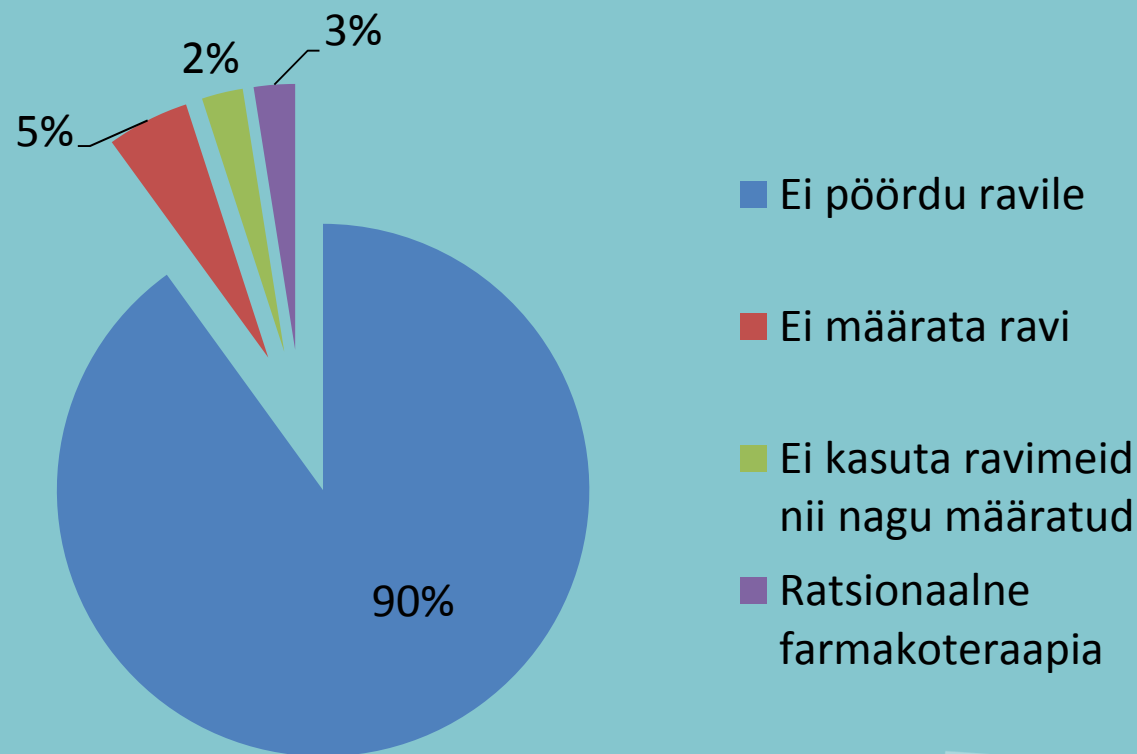
- >50% juhtudest eksitakse nende väljakirjutamisel, väljastamisel või müümisel apteegist¹
- 50% patsientidest ei tarvita ravimeid nii nagu on määratud¹
- **Ravimite ratsionaalne kasutus (WHO)** – „patsiendid saavad neid ravimeid, mis vastavad nende kliinilisele vajadusele, doosides, mis vastavad nende individuaalsetele vajadustele ja on madalaima hinnaga neile ja ühiskonnale, irratsionaalse kasutuse puhul ei ole üks või rohkem neist kriteeriumitest täidetud“²



1. Holloway & van Dijk (2011) The World Medicines Situation 2011. Rational Use of Medicines. WHO. Geneva.
2. WHO. Essential medicines and health products. http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/



Vaid 3% alkoholitartvitamise häirega patsientidest võivad saada ratsionaalset farmakoteraapiat



ATC kood ATC code	ATC rühm/toimeaine ATC group/ active substance	DPD/1000/ööpäevas DDD/1000 inhabitants/day					Muutus Change (%)
		2012	2013	2014	2015	2016	
N07BB	Alkoholisõltuvuse raviks kasutatavad ained	0,19	0,21	0,24	0,25	0,26	+4
N07BB01	disulfiraam	0,18	0,18	0,22	0,24	0,24	
N07BB03	akamprosaat				<0,01	<0,01	
N07BB04	naltreksoon	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
N07BB05	nalmefeen		0,03	0,02	0,01	0,01	
N06A	ANTIDEPRESSANDID	20,14	21,37	23,28	24,78	27,18	+10
N06AA	Mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid	2,09	2,08	2,1	2,07	2,06	
N06AA02	imipramiin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
N06AA04	klomipramiin	0,07	0,07	0,08	0,07	0,06	-14
N06AA09	amitriptüliin	1,52	1,54	1,56	1,56	1,59	+2
N06AA10	nortriptüliin	0,49	0,47	0,46	0,44	0,41	-7
N06AA21	maprotiliin	<0,01					
N06AB	Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid	12,93	13,8	15,06	15,45	16,8	+9
N06AB03	fluoksetiin	2,58	2,74	2,97	2,88	2,99	+4
N06AB04	tsitalopraam	1,68	1,55	1,59	1,51	1,47	-3
N06AB05	paroksetiin	1,89	2,01	2,12	2,24	2,31	+3
N06AB06	sertraliin	2,05	2,31	2,76	3,02	3,6	+19
N06AB08	fluvoksamiin	<0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
N06AB10	estsitalopraam	4,73	5,2	5,61	5,78	6,42	+11

200x



Kokkuvõtteks

- Alkoholarvitamise häirega patsientidel ja alkoholi liigtarvitajatel esineb sagedamini kaasuvaid psüühikahäireid, kuid komorbiidsus jääb sageli diagnoosimata
- Nii alkoholarvitamise häire avastamine meeleoluhäirete ja ärevushäiretega patsientidel kui kaasuvate psüühikahäirete avastamine alkoholarvitamise häirega patsientidel ning nende omavahelise seose selgitamine on tähtis sobiliku ravitaktika ja kasutatavate ravimite valikuks
- Tõendusmaterjali hulk efektiivsete ravisekkumiste kohta kaksikdiagnoosiga patsientidel on suurenenas ja on kajastatud ka mitmetes globaalsetes ja rahvuslikes ravijuhistes



Uued alkoholarvitamise häire ja kaksikdiagnooside ravijuhised

Gimeno et al. (2017) Treatment of comorbid alcohol dependence and anxiety disorder: review of the scientific evidence and recommendations for treatment. *Frontiers in Psychiatry* 8: article 173

Mann et al. (2017) German guidelines on screening, diagnosis and treatment of alcohol use disorders. *Eur Addict Res* 23:45-60.

Preuss et al. (2017) Psychiatric comorbidity in alcohol use disorders. Results from the German S3 guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Epub ahead of print.

Soyka et al. (2017) Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry* 2:86-119.

Tirado-Munoz et al. (2017) Dual diagnosis in depression. *Addictiones*. Epub ahead of print.



Täna kuulamast ja kaasa
mõtlema!

ants.kask@regionaalhaigla.ee



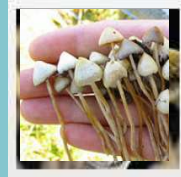
Väärkasutuse potentsiaaliga ravimid

- Väärkasutus: ravimeid ei võeta arsti juhiste kohaselt (suuremad annused, muu viis) või kasutatakse kellegile teisele ordineeritud ravimeid
- Rahustid
 - Bensodiasepiinid
 - Pregabaliin
 - Gabapentiin
- Antidepressandid
 - Stimuleeriva ja sedatiivse toime korral suurim risk
 - MAO-inhibiitorid
 - Tritsüklilised (amitriptüliin, dotiepiin)
 - Bupropioon (i.n. ja i.v. väärkasutus)
 - SSRI – fluoksetiin
 - SNRI – venlafaksiin
 - Tianeptiin - psühhostimuleeriv toime
- Atüüpilised antipsühhootikumid (kvetiapiin>olansapiin)



Uuenenud huvi psühhedeelikumide vastu sõltuvushäirete ravis, riskid

- **LSD**
 - 50-60-ndatel püüti LSD-d kasutada alkoholsõltuvuse ravis
 - 6 RCT, efektiivsus 59% vs 38% (kontroll)
- **Psilotsübiin**
 - Käimas mitmed uuringud depressiooni ja alkoholsõltuvusega patsientidel
- **Ibogaiin**
 - 90-ndal NIDA programm, mis katkestati ohutuskaalutluste tõttu
 - Brasiilias 1 uuring planeeritud (algus märtsis 2018)
 - NZ retseptiravim; NL mitmed keskused
- **Ketamiin**
 - 2 uuringut näidanud 66-70% lühiajalist efektiivsust kainuse säilitamisel
 - Kõrge kuritarvitamise ja sõltuvuse potentsiaal
 - Alkoholsõltuvuse RCT planeeritud



Long-Term Effects of Hallucinogens

Persistent psychosis

- Visual disturbances
- Disorganized thinking
- Paranoia
- Mood disturbances

Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD)

- Hallucinations
- Other visual disturbances (such as seeing halos or trails attached to moving objects)
- Symptoms sometimes mistaken for neurological disorders (such as stroke or brain tumor)



NIDA research is developing a clearer picture of the dangers of hallucinogenic and dissociative drugs. We have compiled the scientific information in this report to inform readers and hopefully prevent the use of these drugs.

Nora D. Volkow, M.D.

Director, National Institute on Drug Abuse