

Cette séance de perfectionnement professionnel vous est offerte grâce à une collaboration :




Cette initiative est financée par Santé Canada dans le cadre de la feuille de route pour les langues officielles du Canada 2013-2018: éducation, investigation, communauté.

Médicaments psychotropes :
Partie 3 - Les Stabilisateurs de l'humeur



Présentatrice : Terry Broda
IP – Solution-s et facilitatrice de soins de santé – Réseaux communautaires de soins spécialisés

Le 11 mars 2015



**NE PAS PRESCRIRE
DES MEDICAMENTS
POUR
L'ENVIRONNEMENT**

Quelques problèmes rencontrés avec certains psychos régulateurs actuels



- Efficacité limitée
- Toxicité
- Effets secondaires : reins, thyroïde, sang, foie
- Surveillance
- Interactions
- Tératogénicité
- Gain de poids



Lithium



- Marge thérapeutique
 - 0,6 – 1,2 mEq/L (0.5-1.0)
- Élimination, surtout via les reins (95 %)
- Dosage ajusté en fonction du fonctionnement rénal
 - Patients avec des insuffisances rénales chroniques doivent être suivis de près
- Demi-vie
 - 12 – 27 heures
 - Augmente à 36 h chez les personnes âgées (**fonctionnement rénal)
 - Possiblement plus longue dans une utilisation à long terme du lithium (jusqu'à 58 h après un an de thérapie)

Effets indésirables du lithium



Symptômes GI

- Diarrhée
- Nausées ou vomissements
- Déshydratation et bouche sèche
- Douleurs abdominales

Symptômes moteurs

- Tremblement léger ou contraction musculaire
- Faiblesse musculaire
- Manque de coordination
- Ataxie
- Difficulté à articuler

Effets sur le cœur

- Arythmie cardiaque

Effets rénaux

- Polyurie
- Néphrite

Effets sur le SNC

- Somnolence
- Mémoire ou concentration altérée
- Tremblements
- Épilepsie
- Coma

Réactions cutanées

- Dermate, psoriasis
- Sécheresse et perte de cheveux

Début de Tx Li+



ES à observer :

- Fatigue, faiblesse musculaire, parole (*slurring*-bredouillements)
- Tremblements des mains, N & V, soif, polyurie
- Œdème des mains, des pieds, de l'abdomen ou du visage.

Quels ES disparaîtront au bout d'une semaine?

- Fatigue, N & V.

Lesquels persisteront plus longtemps?

- Soif, polyurie, tremblements des mains

Quels signes témoignent d'une toxicité du Li+ ?

- Bredouiller, diarrhée, vomissements, augmentation des tremblements, fatigue, faiblesse musculaire, ataxie

Diète et Li+



- Aucune restriction, mais il faut conserver la même quantité de sel dans la diète.
- Si le quantité de sel augmente, le Li+ sera excrété plus vite : MANIE
- Si la quantité de sel diminue (gastro, vomissements, beaucoup d'exercices), le Li+ sera excrété plus lentement : TOXICITÉ

Toxicité du Lithium



- **Étroitement reliée à la concentration de lithium dans le sang**
 - Peut inclure des concentrations de sérum excédant **1.5mmol/L, mais très sérieux > 2mmol/L**
- **Précédée par l'apparition/aggravation de :**
 - Inertie, somnolence, léthargie, tremblements de la main ou contractions musculaires, perte d'appétit, vomissements et diarrhée.

****Épisodes répétés d'intoxication au lithium peuvent causer des dommages aux reins.**

Considérations



- Demi-vie : 8-35 heures, alors une dose/jr, HS ou avec repas (meilleure collaboration, moins ES sur les reins)
- Demi-vie augmente avec durée de Tx (jusqu'à 58hrs après 1 an!)
- Peut diviser les doses pour diminuer les ES (tremblements, fréquence urinaire, nausée)
- Tx aiguë : 900-2400/jr (0.8-1.2mmol/L)
- Tx maintenance : 400-1200/jr (0.6-1.0mmol/L)

Considérations



- Élimination 95% par les reins, alors il faut que la fonction rénale soit adéquate, sinon risque de toxicité
- Si créatinine clearance 10-15ml/min, utiliser 50-75% de la dose
- Si créatinine clearance < 10ml/min, utiliser 25-50% de la dose

Considérations au début



Début Tx : vérifier hx médicale & familiale pour :

- fonction thyroïdienne
- maladie cardiovasculaire
- autres Rx

Considérations



- Labos au début & chaque admission au H :
 - Électrolytes, glucose à jeun
 - Hb, Hct, FSC & différentiel
 - fonction thyroïdienne
 - créatinine
 - Ca, phosphore
 - ECG pour patients > 40ans, ou avec hx maladie cardiaque
 - Niveau Li
 - Test de grossesse

Considérations



- Labos aux 3 mois & ensuite aux 6 mois :
 - Hb, Hct, FSC & différentiel, fonction thyroïdienne
- Aux 6-12 mois : créatinine
- Aux 1-2 ans : Calcium, phosphore
- Aux 5 ans : ECG pour patients > 40 ans, ou avec hx maladie cardiaque

Considérations



- NE PAS diminuer ou changer drastiquement la prise des produits caféinés
- NE PAS PRENDRE la dose du matin avant prise de sang pour taux de Li
- NE PAS croquer formulation longue durée

Indications



- **Maladie bipolaire (CBZ, VPA, LMG)**
- **Manie aiguë (CBZ, VPA)**
- Anticonvulsivants
- Douleur chronique (CBZ, GBP, VPA, LMG, TPX)
- Migraine (VPA, TPX, GBP, LMG)
- TGC (DÉMENCE, DI) (CBZ, VPA, TPX)
- Personnalité limitée (CBZ, TPX, VPA, LMG)
- Ajouts pour tr. anxieux, paranoïa, abus substances

Considérations



CBZ :

- Auto-metabolize (🤖)
- Induction des autres Rx
- Anticholinergique
- **ATTENTION** : personnes Asiatiques (surtout ancêtres Chinois Han), avec HLA-B*1502 +, risque élevé de réaction dermatologique sérieux (SJS)

Considérations



VPA :

- Inhibition des autres Rx (CYP-450 enzymes) LMG
- **ATTENTION** : risque élevé de réaction dermatologique sérieux surtout avec VPA

TPX :

- Risque élevé des pierres rénaux
- Risque élevé glaucome
- Effets cognitifs reliés au posologie

Comparison of AEDs

	Carbamazepine (CBZ)	Oxcarbazepine (OXC)	Valproic Acid/Divalproex (VPA/DVA)	Gabapentin (GBP)	Topiramate (TPM)
Doses	300-1600mg/day BID-TID dosing *available in CR form	600-1200mg/day in divided doses	750-3000mg/day BID-TID dosing	900-3600mg/day TID dosing	50-400mg/day BID dosing
Metabolism	Liver & P-gp *induce own metabolism	Liver * DOES NOT induce own metabolism	Liver	Not metabolized, Eliminated by renal excretion	P-gp, (70% is eliminated unchanged in urine)
Drug levels	17-54 µmol/L (C ₀) 4-12 mcg/ml (USA) *T _{1/2} : 7 hrs after Rx started, (seral) initially 2 levels taken 4 hrs apart & both agree with testing 3d after .A dose or +/- other Rx, may need to check other lv levels if CR added	Not required	350-800 µmol/L (C ₀) 50-115 mcg/ml (USA) *initially 2 levels to establish dosage, 3-nd after Rx started & 5d after a dose or +/- other Rx (USA); FDA recommends only if toxicity or non-compliance suspected, & repeat 6-8 months thereafter	Not required	Not required
W/U	1. CBC, platelets & diff 2. E, BUN, sCr 3. LFTs 4. TSH 5. ECG (>45yrs) 6. BMD 7. /o pregnancy	1. E 2. Cr	1. CBC, platelets & diff 2. LFTs 3. Lipid profile (total, HDL & TG) 4. - vit & BMD & risk pregnancy 5. Consider serum testosterone in young 6. BMD 7. Serum amylase & lipase	BUN & sCr	Baseline serum bicarbonate BUN & sCr
F/U	Repeat #1, 2, & 3 monthly X 3 months, then annually BMD if risk factors for osteopenia **increased risk of SJS in certain Asian populations.	Na+ levels when suspected hyponatremia.	Repeat #1, 2 monthly X2, then 2-3x/yr (seral); Repeat #2, 3 monthly X4, then annually (EKG); Repeat #3 & 4 3 months X4, then annually. Test #5 if 1/2 of (gabapentin, divalproex) or hyperendogenous; also test prothromb, LH & TSH, & for insulin resistance & +HbA1c. Ammonia levels if therapy & a LOC.	LH & TSH sCr, if renal toxicity suspected	Periodic serum bicarbonate; sCr if renal toxicity suspected (risk of kidney stones)



Comparison of AEDs

	Lamotrigine (LTG)	Levetiracetam (LEV)	Zonisamide (ZNS) (Tusite Rx)	Topiramate (TPM)	Phenobarbital (PB)	Phenytoin (PHT)
Doses	150-500mg/day BID dosing	1000-3000 mg/day BID dosing	100-600mg/day in single or BID dosing	32-56mg/day BID-QID dosing	15-180mg/day in single or divided doses	300-400mg/day in single or divided doses
Metabolism	Liver (NO effect on P450 Enzymes)	Not metabolized, Eliminated by renal excretion (with minimal change in urine)	Liver	Liver	Liver	Liver
Drug levels	Not required	Not required	Not required	Not required	65-150 µmol/L (C ₀) 20-40 mcg/ml (USA)	40-80 µmol/L (C ₀) 10-20 mcg/ml (USA)
W/U	Skin exam CBC & diff, LFTs, E, vCr, /o pregnancy	CBC, platelets & diff, sCr	CBC & diff, LFTs, sCr		CBC & diff, LFTs	CBC & diff, LFTs, folate?
F/U	CBC, LFTs annually **susceptible to SJS in first 2 months	CBC & diff, sCr annually	CBC & diff, LFTs, sCr annually (risk of kidney stones)	none	CBC & diff, LFTs BMD/Vit D	CBC & diff, LFTs, folate annually BMD/Vit D

Virani, A., Bezchlibnyk-Butler, K., & Jeffries, J., Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, Saskatoon City Hospital, Rx Files Drug Companion Chart, (2008), Braunholtz, S. & Branford, G., The First Prescribing Guidelines for Adults with Intellectual Disabilities, (2008), DeLeon, J., A Practitioner's Guide to Prescribing Antiepileptics, and Mood Stabilizers for Adults with Intellectual Disabilities (2012).



Effets secondaires

Médication	Effets systémiques/physiques	Effets SNC
Carbamazepine (Tegretol) *CR tab < effets GI & SNC	Pruir/urticaire ↓ glob blanc (WBC), ↓ Vit D <u>Rare:</u> Anémie aplasique, ↑ LFTs (GGT/ALK), Hyponatrémie (SIADH) Anomalités cardiaques ↓ T3/T4/Vit K Alopécie, effets oculaires, Ostéomalacie	N & V Diplopie Ataxie Sédation, étourdissements Dyskinésie Nystagmus

Médication	Effets systémiques/physiques	Effets SNC
Acide Valproïc (Depakene) (VPA > GI SE)	Alopécie Crampes abdominales Hyperammoniémie Troubles menstruels Rare : ↓ plaquettes & WBC Hépatotoxicité Pancréatite	Sédation, fatigue étourdissements, ataxie N & V Confusion Maux de tête Tremblements
Divalproëx (Epival)	Manque de carnitine ATTENTION : SOPK Obésité (surtout les ♀) *SJS w/ Lamotrigine	
Gabapentin (Neurontin)	Œdème Gain de poids Démangeaison Comportement Δ, irritabilité (enfants) ↓ WBC (globules blanches) Plaquettes basses (rare) ECG Δ (rare)	Léthargie, fatigue étourdissements, ataxie Maux de tête N & V Diplopie Tremblements Parole difficile à comprendre

Médication	Effets systémiques/physiques	Effets SNC
Lamotrigine (Lamictal)	Démangeaisons (1 ^{er} mois : gen. rouge morbilliforme) Douleur abdominale Alopécie Rare : SJS et nécrolyse toxique de l'épiderme Hépatotoxicité Tics (enfants)	Étourdissements, ataxie N & V Asthénie Maux de tête Fatigue Vision brouillée, diplopie
Topiramate (Topamax)	Diarrhée Perte de poids Pierre aux reins Glaucome Rare : ↑ LFTs	Fatigue Maux de tête Étourdissements, ataxie Agitation Comportement Δ Paresthésies (doigts, orteils) Déficits cognitifs (mémoire, concentration, pour trouver les mots)

Médication	Effets systémiques/physiques	Effets SNC
Phénobarbital	Démangeaisons Troubles du sommeil ↓ Vit D & K Rare : dyscrasies hématologiques, toxicité foie	Sédation, étourdissements, ataxie Nystagmus ↓ concentration et cognition comportement Δ, irritabilité (enfants)
Phénytoïn (Dilantin)	Hirsutisme Acné Hyperplasie gencives (50%) ↓ folate/T4/Vitamine D & K Démangeaisons Ostéomalacie ↑ résultats tests du foie Dyscrasies hématologiques	Ataxie, étourdissements Nystagmus ↓ concentration Sédation Dyskinésie, tremblement Arythmie N & V, diarrhée
Ethosuximide (Zarontin)	Anorexie Rare : Rash (SJS), dyscrasies hématologiques, comportement Δ (enfants)	Sédation, étourdissements <i>Hiccups</i> Maux de tête N & V, diarrhée

Considérations



- Effets anticholinergiques augmentés avec combinaison des autres Rx
- Surveiller pour fièvre, maux au gorge, bleus ou saignements
- Surveiller la peau pour SJS
- Surveiller pour autres ES ou signes de toxicité : N & V, ataxie, confusion

Considérations



Pour CBZ :

- NE PAS PRENDRE jus de pamplemousse
- Ne pas donner susp. avec autres Rx en format liquide : formulation d'un précipitante insoluble

Pour VPA :

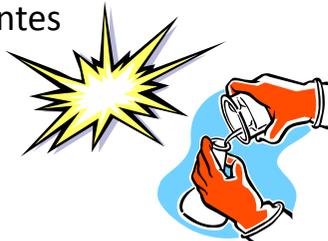
- NE PAS PRENDRE d'ASA ou aspirin pour la douleur (acetaminophene ou ibuprofène est mieux)
- Ne pas prendre form. liquide avec soda : peut causer irritation dans la bouche

Considérations



- NE PAS PRENDRE la dose du matin avant prise de sang pour taux de Rx
- NE PAS croquer formulation longue durée (VPA, Tegretol CR)

Interactions médicamenteuses surprenantes



Pamplemousse (entier ou en jus)

- Frais ou congelé, il peut augmenter, ou plus rarement, diminuer les effets de certains médicaments en interférant dans leur métabolisme et leur élimination, **causant des effets indésirables graves.**
- Une quantité aussi minime que 250 ml peut augmenter significativement la concentration de certains Rx dans le sang.
- **Ces effets peuvent durer jusqu'à 3 jours ou même plus!**

À éviter avec le pamplemousse (ou son jus)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • *Amiodarone p.o. (Cordarone) • Aripiprazole (Abilify) • Atorvastatin (Lipitor) • Buspirone (Buspar) • Carbamazepine (Tegretol) • Clomopramine (Anafranil) • Dextrométhorphane (DM) • *Diazepam p.o. (Valium) • *Erythromycine p.o. • Estrogènes • Fluvoxamine (Luvox) • Fluoxétine (Prozac) • Itraconazole (Sporanox) • Lovastatin (Mevacor) | <ul style="list-style-type: none"> • Methadone • *Méthylprednisolone p.o. • *Midazolam p.o. (Versed) • Montelukast (Singulair) • Nifédipine (Adalat) • Pimozide (Orap) • Quétiapine (Seroquel) • Risperidone (Risperdal) • Sertraline (Zoloft) • Sildenafil (Viagra) • *Simvastatin p.o. (Zocor) • Tamoxifène • Trazodone (Desyrel) • Ziprasidone (Zeldox) |
|---|--|

*si par IV, aucune interaction notée

Effets du tabac sur les psychotropes



- Diminution de 20 à 100 % dans le plasma des niveaux de chlorpromazine, halopéridol, fluphénazine, thiothixène, clozapine et olanzapine (induction)
- Élimination accrue du diazépam et du chlordiazépoxyde (induction)

Effets de la caféine (café, thé, cola) sur les psychotropes



Avec les neuroleptiques :

- Akathisie et agitations plus fortes
- Augmentation des niveaux de clozapine (compétition pour le métabolisme via CYP1A2)

Avec les médicaments pour les effets secondaires extrapyramidaux (EPS) :

- Peut compenser les bienfaits du médicament en augmentant les tremblements et l'akathisie.

Avec les anxiolytiques et les sédatifs :

- Peut neutraliser la sédation et augmenter l'insomnie
