

TEZA DE ABILITARE

ANTIPSIHOTICELE IN PRACTICA  
CLINICA: PROPRIETATI  
RECEPTORIALE CARE FAC DIFERENTA

PROF. DR. BURTEA VICTORIA  
UNIVERSITATEA TRANSILVANIA BRASOV  
2015

# ACTIVITATEA PROFESIONALA - I

- Medic rezident psihiatrie din 1979
- Medic specialist psihiatrie din 1982
- Medic primar psihiatru din 1991
- Medic sef sectie din 1994 in Spitalul de Psihiatrie si Neurologie Brasov

# ACTIVITATEA PROFESIONALĂ - II

- Consilier teritorial al MS in Jud. BV din 2004
- Expert medical national psihiatru in Jud. BV din 2006
- Coordonator in Jud. BV al Programelor Nationale de Sanatate 2.5 si 2.1 “ Profilaxie in Patologia Psihiatrica si Psihosociala” 2003-2008

# ACTIVITATEA PROFESIONALĂ - III

- Coordonator de rezidențiat în Jud. BV inclusiv pentru a doua specialitate înrudită
- Specialist național în domeniul medicinei ce poate reevalua persoane adulte cu handicap prin Ord. MS. și MMFPS din 2010

# ACTIVITATEA DIDACTICA - I

- Doctor in medicina din 1998
- Sef lucrari din 1998
- Conferentiar universitar din 2007
- Profesor universitar din 2014
- Sef de Catedra Specialitati Medicale din 2008-2012
- Director de Departament DFPC din 2013

# ACTIVITATEA DIDACTICA - II

Autor unic al urmatoarelor manuale si monografii:

- Manual de Semiologie Psihiatrica, 2003  
ISBN: 973-8174-93-7
- Manual de psihiatrie clinica, 2003  
ISBN: 973-7960-15-7
- Schizofrenia Repere Clinico-  
terapeutice, 2004 ISBN: 973-635-296-x

# ACTIVITATEA DIDACTICA - III

Breviar de psihopatologie, 2014

ISBN:978-606-19-0395-5

- Psihopatologie - cazuri clinice, 2014

ISBN:978-606-19-0396-2

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE - I

Am participat la două studii de recensământ, unul în 1996 și unul în 1999, desfășurate concomitent în cinci țări (Austria, Ungaria, România, Slovacia și Slovenia), referitoare la statutul legal al internării pacienților psihiatrici, procentul internărilor nevoluntare, tratamentul acestora în departamente închise (sub cheie) sau deschise, durata spitalizării, statutul ocupațional al pacienților și numărul personalului medical de îngrijire (doctori și asistente).



# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE - II

Table 1

Numbers of centres in the five countries

Country	<i>N</i> Centres	<i>N</i> patients
	( <sup>a</sup> )	
Austria	8 (2)	1064
Hungary	2 (1)	505
Romania	7 (3)	1304
Slovakia	6 (2)	925
Slovenia	1 (1)	393
...	24 (9)	4191

<sup>a</sup> Number of university clinics in brackets.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE - III

Table 3

Legal status and type of ward: Table shows the frequency (percent) of the four combinations of legal status (committed = treated against their will/voluntary treatment) and type of ward (open door/locked door)

Legal status	Committed		Voluntary	
	Locked	Open	Locked	Open
Austria	6.1	8.9	2.5	82.5
Hungary	12.5	24.5	7.6	60.3
Romania	2.7	1.8	2.6	92.9
Slovakia	4.2	2.2	53.7	39.9
Slovenia	5.9	4.1	19.8	70.2

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE - IV

Hans Rittmannsberger, Norman Sartorius, Victoria Burtea, Nora Căpraru, Pavel Cernak, Mojka Dernovcek, Ionescu Dobrin, Rosa Frater, Jozef Hasto, Mieta Hategan, Manfred Haushofer, J. Kafka, Siegfried Kasper, Rodica Macrea, Ludvik Nabelek, Peter Nawka, Vladimir Nowotny, Thomas Platz, Adela Pojar, Christoph Silberbauer, Matyas Trixler, Johannes Wancata, Elmar Windhager, Hans-Georg Zapatoczky, Robert Zochling - Changing aspects of psychiatric inpatient treatment. A census investigation in five European countries, *European Psychiatry*, 19 (2004), 483-488 (4)

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – V CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

Controlul eficient al episodului acut de schizofrenie și managementul simptomelor psihotice floride însoțite de nivele înalte de ostilitate, agitație psihomotorie, tensiune psihică, slab control al impulsului și absența cooperării, care cel mai adesea determină spitalizarea pacientului au constituit dintotdeauna cel mai important deziderat al clinicianului confruntat cu patologia unui departament de psihiatrie de urgență.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – VI

## CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

Studiul RIS-SCP-402 a fost:

- printre primele studii cu design dublu-orb, placebo-controlate care și-a propus să evalueze eficacitatea a două dintre cele mai larg utilizate antipsihotice atipice la pacienții cu schizofrenie aflați în episod acut recent instalat și necesitând spitalizarea.
- primul studiu care a utilizat scala (Readiness for Discharge Questionnaire – RDQ) (15),
- primul trial clinic asupra nevoii de adiționare a altor psihotrope pentru a crește răspunsul suboptimal sau întârziat al unui antipsihotic atribuit inițial.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – VII CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

Design-ul general al studiului au existat două faze:

- o fază inițială de două săptămâni de monoterapie, în care pacienții au primit numai medicația de studiu atribuită prin randomizare,
- o fază ulterioară de patru săptămâni în care era permisă în afară de medicația de studiu și altă terapie adițională psihotropă în vederea unui mai bun control al simptomelor (alt antipsihotic, un timostabilizator sau un antidepresiv) la latitudinea investigatorului.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – VII

## CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

Table 3  
Overall efficacy results (ITT Population)

Measure	Monotherapy Phase End Point			Additive Therapy Phase End Point		
	Risperidon	Quetiapin	Placebo	Risperidon	Quetiapin	Placebo
	e	e		e	e	
	N = 152	N = 156	N = 71	N = 152	N = 156	N = 71
<b>PANSS</b>						
Total	-27.7 (1.5)	-20.5 (1.5)	-20.2 (2.0)	-34.5 (1.6)	-30.9 (1.6)	-27.9 (2.2)
Total of 5 items for inclusion	-9.4 (0.4)	-7.8 (0.4)	-6.9 (0.6)	-11.3 (0.4)	-10.0 (0.4)	-9.0 (0.6)
≥ 30% improvement	76 (50%)	56 (36%)	26 (37%)	104 (68%)	96 (62%)	42 (59%)
<b>PANSS – Marder Factors</b>						
Positive symptoms	-8.7 (0.5)	-5.9 (0.5)	-5.3 (0.7)	-11.3 (0.5)	-9.7 (0.5)	-8.5 (0.7)
Negative symptoms	-4.0 (0.4)	-2.5 (0.4)	-3.5 (0.6)	-4.9 (0.4)	-4.4 (0.4)	-4.4 (0.6)
Disorganized thoughts	-4.1 (0.4)	-2.6 (0.4)	-3.0 (0.5)	-5.4 (0.4)	-4.8 (0.4)	-4.3 (0.5)
Hostility / excitement	-7.9 (0.4)	-6.5 (0.3)	-5.9 (0.5)	-9.6 (0.4)	-8.3 (0.3)	-7.6 (0.5)
Anxiety / depression	-3.1 (0.2)	-2.8 (0.2)	-2.6 (0.3)	-3.4 (0.2)	-3.7 (0.2)	-3.1 (0.3)
<b>CGI</b>						
Mean change CGI-S	-1.8 (0.1)	-1.3 (0.1)	-1.1 (0.1)	-2.3 (0.1)	-2.0 (0.1)	-1.6 (0.1)
Mean (SE) CGI-C	2.4 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)	2.0 (0.1)	2.2 (0.1)	2.4 (0.1)
Responders	68 (45%)	43 (28%)	17 (24%)	ND	ND	ND
HAM-D-17	-5.6 (0.4)	-5.0 (0.4)	-4.4 (0.5)	-5.7 (0.4)	-5.7 (0.4)	-5.2 (0.5)
Study Medication Satisfaction MSQ: mean (SE)	5.2 (0.1)	4.7 (0.1)	4.5 (0.2)	5.4 (0.1)	4.8 (0.1)	4.6 (0.2)
RDQ yes	84 (56%)	59 (38%)	22 (32%)	ND	ND	ND

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – IX CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

**Table 4**

**Additional psychotropic medication use (per-protocol population)**

Psychotropic medication by drug class	Treatment group		
	Risperidone (N=133) n (%)	Quetiapine (N=122) n (%)	Placebo (N=53) n (%)
<i>Additional psychotropic medication</i>			
Total	48 (36)	65 (53)	31 (59)
Antipsychotics	44 (33)	65 (53)	30 (57)
Antidepressants	6 (5)	1 (<1)	0
Mood stabilizers	2 (2)	3 (2)	2 (4)
<i>Anxiolytics, sedatives/hypnotics</i>			
Anxiolytics	67 (50)	64 (53)	30 (57)
Sedatives/hypnotics	75 (56)	66 (54)	35 (66)



# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – X CONTROLUL TERAPEUTIC AL EPISODULUI ACUT DE SCHIZOFRENIE

Steven G. Potkin, Georges M. Gharabawi, Andrew J. Greenspan, Rammy Mahmoud, Colette Kosik-Gonzalez, Marcia F.T. Rupnow, Cynthia A. Bossie, Michael Davidson, Victoria Burtea, Young Zhu, Jintendra K. Tivedi – A double blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalisation, *Schizophrenia Research* 85 (2006), 254-265 (6).

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XI TRATAMENTUL PRIMULUI EPISOD DE SCHIZOFRENIE

Grupul European de Cercetare a Schizofreniei (EGRIS) a decis să inițieze design-ul unui trial clinic naturalistic, deschis, randomizat, având drept scop compararea tratamentului cu antipsihotice atipice (Amisulprid, Quetiapină, Olanzapină și Zypresidonă) cu doze scăzute de Haloperidol la pacienți aflați la primul episod de schizofrenie, caracterizați printr-o expunere anterioară minimală la antipsihotice.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XII

## TRATAMENTUL PRIMULUI EPISOD DE SCHIZOFRENIE

Obiectivul principal al studiului EUFEST I-a reprezentat măsurarea eficacității și tolerabilității antipsihoticelor utilizate prin retenția pacienților pe tratament definita:

- utilizarea unei doze a antipsihoticului atribuit prin randomizare sub sau peste limitele indicate în studiu
- completa discontinuare a medicației de studiu atribuite
- adăugarea unui alt antipsihotic pentru cel puțin 15 zile în ultimele șase luni
- administrarea parenterală a unui medicament antipsihotic pentru cel puțin 15 zile în ultimele șase luni

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XIII

## TRATAMENTUL PRIMULUI EPISOD DE SCHIZOFRENIE

Rezultatele studiului EUFEST:

- Discontinuarea tratamentului de orice cauză a fost substanțial mai mică în cazul pacienților tratați cu medicamente antipsihotice din cea de-a doua generație, decât în cazul pacienților tratați cu haloperidol.
- Pe analiza siguranței și a tolerabilității: o proporție mai mare din cei tratați cu haloperidol, ziprasidona și amisulprid au prezentat efecte adverse extrapiramidale necesitând medicație anticolinergică; creșterea greutății în cazul olanzapinei, hiperprolactinemie în cazul amisulpridului

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XIV TRATAMENTUL PRIMULUI EPISOD DE SCHIZOFRENIE

Rezultatele studiului EUFEST:

- In ciuda ratelor mari de continuare a tratamentului pentru anumite antipsihotice atipice si care le face recomandate in primul episod de schizofrenie, nu se poate concluziona in mod ferm, ca cea de a doua generatie de antipsihotice este mai eficace ca haloperidolul ( gold standardul antipsihoticelor din prima generatie )

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XV

## TRATAMENTUL PRIMULUI EPISOD DE SCHIZOFRENIE

Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.

Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, López-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Fleischhacker WW; EUFEST group. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):104-14. doi:10.1016/j.schres.2009.09.022. Epub 2009 Oct 12.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XVI EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

- Wassel A, Baker J, Kochan LD. GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. J of Clin. Psychopharmacology 2003, 23:601-640
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1995 Apr;52(4):258-66.
- Guidotti Alessandro et al 2006 GABA-ergic dysfunction in Schizophrenia: new treatment strategies on the horizon

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XVII EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

BL-1020 este o nouă entitate chimică, dezvoltată de BIOLINE RX, o companie de dezvoltare a medicamentelor din Israel, disponibilă sub formă orală, cu un profil receptorial unic, evidențiind o înaltă afinitate față de receptorii dopaminei  $D_{2S}$ ,  $D_{2L}$ ,  $D_3$ ,  $D_1$ ,  $D_5$ ,  $D_{4.2}$ ,  $D_{4.4}$ ,  $D_{4.7}$ , concomitent cu activitatea agonistă GABA A. Pe de altă parte structura sa chimică diferită de aceea a antipsihoticelor atipice pare să fie un aspect ce nu anticipează efectele adverse metabolice ale acestora.



# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XVIII EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

- studiul de fază IIa, deschis, multicentric, de evaluare a tolerabilității, siguranței și eficacității BL-1020 atribuită în două grupe distincte, între 20-40mg/zi și între 30-50mg/zi, la pacienți cu schizofrenie și tulburare schizoafectiva,
  - studiul de fază IIb, dublu-orb, placebo controlat, paralel, multicentric de determinare a eficacității, siguranței și toleranței unor doze suprapuse joase și înalte de BL-1020 versus placebo și Risperidonă la pacienți în episod acut de schizofrenie;
- la care am participat în calitate de director de proiect prin Unviersitatea Transilvania din Brașov.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XIX EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

Ziua 1 de studiu cuprindea următoarele proceduri conforme cu protocolul:

În intervalul de trei ore înainte de administrarea medicației de studiu, trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

Administrarea medicației de studiu, dimineața la aceeași oră în fiecare zi (plus-minus 1 oră), cu notificarea exactă a timpului și menționarea în registrul de medicație.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XX EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

La 1 oră după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 2 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXI EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

La 4 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS (între 4 și 8 ore după administrarea medicației de studiu)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXII EXPLORAREA IPOTEZEI GLUTAMATERGICE IN SCHIZOFRENIE

La 12 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 24 de ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXIII EXPLORAREA IPOTEZEI PURINERGICE IN SCHIZOFRENIE

Se apreciază că disfuncția purin-ergică contribuie nu numai la patogenia schizofreniei ci și a altor tulburări psihiatrice cum ar fi: tulburările din spectrul schizofreniei, tulburarea bipolară, depresia și adicția.

Purinele (atât adenzin-trifosfatul cât și adenzina) îndeplinesc funcții fiziologice importante atât la nivelul sistemului nervos central, cât și la nivelul sistemului nervos periferic, în principal prin rolul lor în activarea și inhibarea neuronilor.

Managementul actual limitat al endofenotipurilor de schizofrenie, respectiv al simptomelor pozitive, negative și cognitive, permite și impune căutarea unor noi căi terapeutice.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARI STIINTIFICE – XXIV EXPLORAREA IPOTEZEI PURINERGICE IN SCHIZOFRENIE

„Allopurinol in schizophrenia: A randomized trial administering Allopurinol vs. placebo as add-on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder”

Trialul clinic pe care l-am condus in calitate de director de proiect a fost unul multicentric, internațional, în Israel și România.

Obiectivul principal l-a reprezentat evaluarea eficacității Allopurinolului, comparativ cu placebo, ca și medicație adjuvantă la antipsihoticele utilizate în tratamentul pacienților cu schizofrenie și tulburare schizoafectivă.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXV INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Clozapina, gold standardul de eficienta in schizofrenie evidentiaza:

- eficacitate extrem de robusta
- capacitate de sedare exceptionala ( cel mai puternic sedativ dintre antipsihoticele atipice ) prin antagonizarea tuturor receptorilor implicati: muscarinici, histaminici si adrenergici alfa 1
- reducerea riscului de suicid in schizofrenie
- singurul antipsihotic administrat in rezistenta la alte tratamente



# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARI STIINTIFICE – XXVI INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Ghidurile terapeutice recomanda titrarea lenta a clozapinei incepand cu 12.5 – 25 mg/zi, cu atingerea dozei optime terapeutice in 2 saptamani.

- Aceasta indicatie nu a derivat din trialuri clinice, ci deriva din studiile de faza I, pe subiecti sanatosi efectuate in inchisorile din SUA.
- Implicatii: aditia de alte psihotrope, prelungirea suferintei pacientului, prelungirea spitalizarii, ea ignora marea variabilitate individuala in metabolizarea acestei substante.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXVII INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Metoda initiata de noi, titrarea rapida a clozapinei incepe cu 12.5 – 25 mg/doza cu observatia stricta a pacientului clinic si a semnelor vitale, urmata de administrarea de 25 – 50 mg/doza la 6 ore, de cate ori este necesar astfel incat doza in prima zi poate ajunge / depasi 100 mg/zi.

In felul acesta doza terapeutica este atinsa in 3-4 zile, fiind una strict individualizata sub raportul risc beneficiu.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXVIII INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Restrictii in aplicarea metodei de titrare rapida a clozapinei:

- nu este admisa administrarea concomitenta a nici unui alt psihotrop
- nu se practica niciodata de novo ( clozapina in prima linie) indiferent de nivelul psihopatologic
- un nivel sub normal al leucocitelor

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXIX INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Precautii in aplicarea metodei de titrare rapida a clozapinei:

- observarea atenta a pacientului cu aprecierea CGI zilnic si a sensibilitatii particulare la medicatie
- monitorizarea semnelor vitale de mai multe ori pe zi
- monitorizarea saptamanala a leucocitelor in prima luna de tratament.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXX INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Cercetarea prezentata in articol a inclus 524 pacienti cu schizofrenie internati in perioada 01.IAN.2009 – 31.DEC.2011 in Spitalul de Psihiatrie din Brasov dintre care 21% au necesitat tratament cu clozapina, in abordare prin metoda de titrare rapida, in acord cu procedurile aprobate de Comitetul de etica al Spitalului. Au fost delimitate 2 subloturi: acela al pacientilor cu tratament anterior cu clozapina si cei la prima abordare cu clozapina dupa esecul altor antipsihotice.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXI INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Table 2. Clozapine dosage and duration of hospitalization

Characteristic	Total (N = 111)	Prior exposure to clozapine (N = 73)	No prior exposure to clozapine (N = 38)	P
Dose on first day of treatment, mg ± SD	129.1 ± 75.4	115.1 ± 52.7	155.9 ± 101.9	0.006
Maximum dose, mg ± SD	371.9 ± 181.2	352 ± 176.1	408.6 ± 187.5	0.124
Duration of hospitalization, days ± SD	28.3 ± 13.6	25.3 ± 12.3	33.9 ± 14.4	0.001
PANSS at discharge, score ± SD	60.3 ± 6.1	60.5 ± 5.4	59.8 ± 7.4	0.539
Day of Maximum dose, days ± SD	5.1 ± 4.0	4.2 ± 3.1	7.1 ± 4.9	0.001
Dose at discharge (mg/day)	351.6 ± 140.5	333.6 ± 134.6	368.4 ± 149.9	0.06

PANSS, positive and negative symptom scale.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXII INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

## Concluzii:

- A fost primul studiu de evaluare a eficacitatii si sigurantei metodei de titrare rapida a clozapinei cu miscorarea duratei de titrare de la 14 la 5 zile.
- Nu au fost semnalate evenimente adverse serioase ( prabusirea TA, convulsii, miocardite, agranulocitoza )
- Metoda permite o dozare zilnica flexibila a clozapinei in functie de tolerabilitatea fiecarui individ ( performanta metabolica a sistemului citocromului P450 )

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXIII INOVATIE IN ABORDAREA TERAPEUTICA A SCHIZOFRENIEI: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Ifteni P, Nielsen J, **Burtea V**, Correll CU, Kane JM, Manu P, 2014. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130(1:25-9) (106).



# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXIV ABORDARI TERAPEUTICE INOVATOARE IN TULBURAREA BIPOLARA: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Cercetarea de mai sus a fost una retrospectiva (01.IAN.2005 – 31.DEC.2013) si pseudorandomizata avand in vedere pacientii care prin actuala organizare administrativa a Spitalului de Psihiatrie sunt internati o zi in Sectia clinica de psihiatrie si o zi in Sectia de psihiatrie II.

Sectia psihiatrie II utilizeaza titrarea standard a clozapinei, Sectia clinica de psihiatrie utilizeaza titrarea rapida a clozapinei.

In intervalul precizat au fost internati 931 pacienti cu tulburare bipolară I. 7.2% au necesitat tratament cu clozapina.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXV ABORDARI TERAPEUTICE INOVATOARE IN TULBURAREA BIPOLARA: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Table 3

Clozapine titration time, dose and effect

Characteristic	Total (N=67)	Rapid clozapine titration (N=44)	Standard clozapine titration (n=23)	p-Value
Days in hospital until clozapine initiation ± S.D.	7.7 ± 8.1	6.7 ± 8.4	9.3 ± 7.5	0.19
Titration days ± S.D.	7.1 ± 1.2	4.4 ± 1.0	12.4 ± 1.6	<0.001
First day dose, mg ± S.D.	64.2 ± 21.3	84.1 ± 25.9	26.1 ± 5.2	<0.001
Maximum dose, mg ± S.D.	369.8 ± 118.5	360.8 ± 108.7	387.0 ± 135.9	0.39
CGI-S when clozapine started ± S.D.	5.9 ± 0.4	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.3	0.41
Days in hospital between clozapine initiation and readiness for discharge ± S.E.	14.2 ± 0.6	12.9 ± 0.9	15.8 ± 1.0	0.038
CGI-S at time of discharge ± S.D.	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.3	0.96

CGI-S: Clinical Global Impression Scale-Severity

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXVI ABORDARI TERAPEUTICE INOVATOARE IN TULBURAREA BIPOLARA: TITRAREA RAPIDA A CLOZAPINEI

Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, **Burtea V**, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:168-72. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.020. Epub 2014 May 20. (110)

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXVII MOARTEA SUBITA IN SCHIZOFRENIE

Am investigat toate decesele subite ale pacientilor cu schizofrenie internati in spital in intervalul 01.IAN.1989 – 31.DEC.2011, plecand de la ipoteza ca principala cauza de deces a pacientilor cu schizofrenie ar trebui sa nu difere de aceia identificata in populatia generala: boala cardiovasculara.

In intervalul dat au fost internati 7189 pacienti cu schizofrenie, iar 57 au decedat subit fara a fi prezentat vreun simptom nou. Nici unul nu a decedat din cauza unei traume fizice ( suicid, fomicid ) s-au a unei supradoze accidentale.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXVIII MOARTEA SUBITA IN SCHIZOFRENIE

## Concluzii:

Boala arteriala coronariana reprezinta principala cauza de deces subit in schizofrenie, similar cu populatia generala cat si cu decesele subite survenite in cazul pacientilor internati in Spitalele generale conform datelor din literatura internationala.

Desi lipsesc informatiile locale referitoare la prevalenta si etiologia mortii subite in populatia judetului Brasov, studiul se remarca prin acuratetea stiintifica aprobarii prin examen anatomopatologic a diagnosticului de deces.

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XXXIX MOARTEA SUBITA IN SCHIZOFRENIE

Autopsia efectuata de un anatomopatolog in cadrul IMF local la 55 de pacienti au evidentiat:

- 52.9% dintre pacienți au avut infarct de miocard
- 11.8% pneumonie
- 7.8% obstrucție de căi aeriene superioare laringiene sau traheale prin bol alimentar
- 5.9% miocardită
- 2% cardiomiopatie, pericardită cronică, embolie pulmonară, accident vascular cerebral și tumoră cerebrală

# PRINCIPALELE REZULTATE ALE CERCETARII STIINTIFICE – XL MOARTEA SUBITA IN SCHIZOFRENIE

Ifteni P, Correll C.U., **Burtea V**, Kane J.M., Manu P.  
Sudden unexpected death in schizophrenia:  
Autopsy findings in psychiatric inpatients. 2014  
Schizoph. Res. May; 155(1-3): 72-6. doi: 10.1016/J  
schres. 2014.03.011 Epub 211 Apr 4. (88)

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – I

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

- Prevalenta ridicata a sindromului metabolic in ambele conditii psihiatrice
- Anumite antipsihotice atipice din schemele terapeutice induc sindrom metabolic fie prin cresterea apetitului ( receptorii histaminici H1 si serotoninici 5HT2C, obezitate, fie prin cresterea nivelului trigliceridelor pe nemancate.
- Anomalii metabolice asociate sindromului metabolic anterioare inceperii tratamentului antipsihotic.



# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – II

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

- obiectivul principal să compare prevalența sindromului metabolic în cadrul pacienților cu schizofrenie versus tulburare bipolară și versus lot de control sănătoși psihiatric. Criteriile de definire ale sindromului metabolic vor fi cele ale NCEP/ATPIII.

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – III

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

obiective secundare:

- prevalența comparativă a componentelor sindromului metabolic în cazul pacienților cu schizofrenie versus tulburare bipolară
- prevalența comparativă a sindromului metabolic pe sexe
- identificarea celor mai frecvent implicate antipsihotice în sindromul metabolic
- explorarea implicațiilor antecedentelor heredocolaterale/componentă genetică în apariția sindromului metabolic

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – IV

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

Populația țintă o reprezintă:

- pacienții cu diagnostic de schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR indiferent de tipul de boală (în puseu acut de tip paranoid, dezorganizat, nediferențiat, catatonic) sau tip rezidual, femei sau bărbați cu vârsta  $\geq 18$  ani, internați în spitalul de psihiatrie sau din serviciile ambulatorii.
- pacienții cu diagnosticul de tulburare bipolară I în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR în episod maniacoal, hipomaniacoal sau depresiv major precum și cei aflați în remisiune / eutimie, femei și bărbați cu vârste mai mari sau egale cu 18 ani, internați în spitalul de psihiatrie sau din serviciile ambulatorii.

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – V

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

Informații demografice:

- vârstă
- genul
- etnia
- anii de studiu ( $\leq 10$ ,  $\leq 12$ , studii universitare)

Date de istoric heredocolateral, medical si psihiatric:

- antecedente heredocolaterale de diabet
- antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară
- antecedente heredocolaterale de mortalitate cardiovasculară

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – VI

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

Date psihopatologice:

- diagnosticul psihiatric actual (în episod acut, tip rezidual sau eutimic)
- ani de la primul contact cu serviciile de psihiatrie (debutul bolii psihiatrice)
- ani de la utilizarea primului antipsihotic  
medicația antipsihotică cu cea mai lungă administrare
- medicația antipsihotică curentă (ani de utilizare, doză)
- altă medicație psihotropă curentă (ani de utilizare)
- diagnosticul / diagnosticele afecțiunilor somatice comorbide (ani de la debutul lor)

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – VII

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

Date psihopatologice:

- anii de la debutul HTA curente, tratament
- ani de la debutul obezității
- ani de la debutul dislipidemiei, tratament
- ani de la debutul diabetului zaharat, anii de tratament

Date fizice:

- măsurarea greutateii
- măsurarea înălțimii
- calculul BMI
- TA într-o singură determinare în poziție șezândă
- circumferința abdominală

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – VIII

## PREVALENTA SI TRASATURILE SINDROMULUI METABOLIC LA PACIENTII CU SCHIZOFRENIE VS. TULBURARE BIPOLARA

Date de laborator (laborator unic):

- glicemia pe nemâncate
- trigliceridele pe nemâncate
- HDL-C
- proteina C reactivă
- sumar de urină

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – IX

## CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

În prezent tulburarea de utilizare a internetului este singura tulburare nelegată de o substanță psihoactivă propusă spre a fi inclusă în cadrul tulburărilor legate de substanță, în special a celor de adicție (tulburarea prin uz de substanță). Tulburarea de joc pe internet este un model de joc pe internet prelungit și excesiv ce determină o serie de simptome cognitive și comportamentale, incluzând pierderea progresivă a controlului asupra jocului, toleranța, simptome de sevraj. Persoanele cu această tulburare acordă 8-10 ore sau mai multe pe zi pentru această activitate și cel puțin 30 de ore pe săptămână.



# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – X CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

Tulburarea nu se referă la utilizarea în exces a internetului în scop profesional sau pentru jocuri de noroc, vizionarea de pornografie online, sau utilizarea excesivă a Facebook-ului.

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – XI

## CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

Diagnosticul implica cel puțin 5 din următoarele simptome:

- jocul pe internet devine activitatea dominantă în viața de zi cu zi, respectiv individul se gândește la activitatea de joc anterioară sau anticipează ideativ jocurile următoare
- simptome de sevraj (iritabilitate, anxietate, tristețe) dar fără semne fizice de sevraj farmacologic atunci când nu se mai poate juca pe internet
- evidențierea toleranței, respectiv nevoia de a petrece din ce în ce mai mult timp angajat în această activitate

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – XII

## CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

Diagnosticul implica cel puțin 5 din următoarele simptome:

- tentative lipsite de succes de a controla participarea la jocurile de pe internet
- lipsa interesului în activități recreative anterioare ca rezultat și cu excepția jocului pe internet
- continuarea utilizării excesive a jocului pe internet în ciuda conștiinței problemelor psihosociale
- pacientul și-a înșelat adesea membrii de familie, terapeuții sau pe alții cu privire la timpul alocat jocului pe internet

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – XIII

## CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

Diagnosticul implica cel puțin 5 din următoarele simptome:

- utilizează jocul pe internet pentru a fugi de / sau a-și alina sentimente negative (dispoziție depresivă, anxietate, vinovăție, neputință)
- a periclitat sau a pierdut o relație semnificativă, o slujbă sau o oportunitate educațională în carieră din cauza participării la jocurile pe internet
- în mod tipic individul participă la jocuri de grup implicând competiția între jucători / echipe pentru mai multe ore pe zi.

# NOI PERSPECTIVE SI DIRECTII DE CERCETARE STIINTIFICA – XIV

## CONTURAREA UNUI NOI STATUT NOSOGRAFIC: ADICTIA DE INTERNET

O serie de aspecte se cer lămurite în vederea circumscrierii nosografice a acestei condiții cum ar fi:

- validarea criteriilor propuse
- pragul acestora
- identificarea unor condiții psihiatrice comorbide
- prevalența tulburării printre tinerii expuși
- istoricul natural al cazului cu sau fără tratament