tom 10, nr 1, 32–40
© Copyright 2013 Via Medica
ISSN 1732–9841

Tomasz Tafliński
III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Klasyczny „depot" czy lek atypowy o przedłużonym działaniu — analiza zysków i strat

Abstract
The article discusses the applicability of long-acting antipsychotic drugs available in Poland in the context of a strategy aiming to minimize the risk of non-compliance in the treatment of schizophrenia. Non-compliance affects between 50 to 75% of patients treated for schizophrenia and has a significant impact on the following aspects of the treatment: its results, the chances of complete remission and social reintegration. Antipsychotics available in the form of long-acting intramuscular injections may prove particularly useful in maintenance treatment. The efficacy of newer and older antipsychotic is comparable, therefore the choice of a particular drug for the long-term treatment should rely on a tolerability profile and its influence on the key symptoms of schizophrenia.
Psychiatry 2013; 10, 1: 32–40

key words: schizophrenia, long-acting antipsychotics, non-compliance

Wstęp

Leczenie zaburzeń psychotycznych obejmuje całość działań terapeutycznych, z których kluczową rolę odgrywa właściwie dobrana farmakoterapia. Inne metody terapeutyczne, takie jak psychoterapia, psychoedukacja czy praca z rodziną chorego, są niezwykle ważną częścią procesu terapeutycznego, ale jako uzupełnienie oddziaływań farmakologicznych. Stąd też główny nacisk na właściwie prowadzone leczenie farmakologiczne jako najważniejszy składnik procesu terapii. Wprawdzie sukces terapeutyczny w leczeniu zaburzeń psychotycznych nie polega jedynie na trafnym doborze leku, jego dawki oraz okresu leczenia, ale na uwzględnieniu całościowego podejścia do problemów terapeutycznych danego pacjenta.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Tomasz Tafliński
III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: taflinsk@ipin.edu.pl

Zgodnie z rekomendacjami grupy ekspertów dotyczących postępowania z chorymi na schizofrenię PORT *(Patient Outcomes Research Team)* [1] wszyscy chorzy, którzy zareagowali pozytywnie na leczenie przeciwpsychotyczne, powinni je kontynuować w celu utrzymania stanu remisji objawowej na jak najwyższym poziomie funkcjonowania [2]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że nawet przy założeniu najbardziej optymalnego poziomu współpracy w leczeniu przeciwpsychotycznym, nawet 30% pacjentów może doświadczyć nawrotu objawów psychotycznych w ciągu pierwszego roku leczenia. W tym samym czasie nawet do 37% pacjentów przerywa leczenie po upływie jednego roku, a 85% pacjentów przerywających leczenie w ciągu pierwszych 2 lat od pierwszego epizodu schizofrenii doświadcza nawrotów wymagających hospitalizacji [3].

Problem braku współpracy w leczeniu zaburzeń psychotycznych jest jednym z najważniejszych we współ-

czesnej psychiatrii i nadal odległym od skutecznego rozwiązania. Rozwój leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (LAI), pozwala na poszerzenie możliwości skutecznego leczenia długoterminowego u coraz większego odsetka pacjentów. Celem niniejszego opracowania jest prezentacja danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dostępnymi w Polsce lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI z uwzględnieniem leków przeciwpsychotycznych I generacji (LPPIG).

Mechanizmy działania leków przeciwpsychotycznych

Powszechnie przyjmuje się, że warunkiem skutecznego działania leków przeciwpsychotycznych wobec objawów wytwórczych jest wpływ na układ dopaminowy. Pojawienie się objawów psychotycznych wydaje się być związane z nadmierną aktywnością brzusznej części hipokampa, której zadaniem jest kontrolowanie liczby neuronów mogących ulec aktywacji w danym czasie. Zbyt duża liczba neuronów dostępnych podczas aktywacji oznacza wzrost aktywności całego układu dopaminowego, co w obrębie układu mezolimbicznego prowadzić ma do pojawienia się objawów wytwórczych [4].

Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych I generacji (neuroleptyków konwencjonalnych) opiera się głównie na blokowaniu nadmiernej aktywności układu dopaminowego za pośrednictwem działania antagonistycznego wobec receptorów dopaminowych D2 w obrębie głównych części układu dopaminowego: układu mezokortykalnego, mezolimbicznego, nigrostriatalnego, podwzgórzowo-przysadkowego oraz guzkowo-lejkowego. Korzystnym działaniom LPPIG wobec objawów wytwórczych towarzyszą działania niekorzystne związane z blokowaniem receptorów dopaminowych w obrębie prążkowia oraz osłabieniem hamującego działania neuronów cholinergicznych i GABA-ergicznych, co prowadzi w konsekwencji do występowania objawów pozapiramidowych. Na podstawie badań neuroobrazowych zaobserwowano, że w przypadku leków neuroleptycznych różnica pomiędzy nasileniem działania antagonistycznego wobec receptorów dopaminowych (D2) niezbędnym do uzyskania odpowiedzi na leczenie a działaniem antagonistycznym związanym z ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych jest niewielka. W praktyce oznacza to wysokie ryzyko występowania tego rodzaju działań niepożądanych w populacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w trakcie leczenia LPPIG, co zmniejsza się istotnie w przypadku LPPIIG, cechujących się zrównoważonym działaniem antagonistycznym wobec receptorów serotoninowych (5-HT2) i dopaminowych [5]. Znaczący odsetek pacjentów przerywających przyjmowanie neuroleptyków konwencjonalnych czyni to ze względu na występowanie objawów pozapiramidowych, co ma istotny wpływ na współpracę w leczeniu i ryzyko nawrotu powiązanego z samowolnym odstawianiem leków [6].

Neuroleptyki atypowe w założeniu powinny cechować się zrównoważonym powinowactwem do receptorów dopaminowych i serotoninowych. Oznacza to również szansę na uzyskanie skutecznego wpływu na objawy negatywne schizofrenii, a także, potencjalnie, wyższą skuteczność w leczeniu lekooopornych postaci choroby.

Ogólne strategie poprawy współpracy

Do podstawowych strategii zmniejszania ryzyka nawrotu objawów schizofrenii należą działania zmierzające do optymalizacji współpracy w leczeniu farmakologicznym. Poprawa współpracy w leczeniu rozpoczyna się od właściwego wyboru leku przeciwpsychotycznego, sposobu jego podawania, obejmuje też jednak zapewnienie ciągłości leczenia długoterminowego. Ma to duże znaczenie w praktyce, gdyż wykazano, że w populacji nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, odsetek pacjentów z nawrotem rośnie o około 10% w ciągu każdego miesiąca [7]. Znaczący wpływ na współpracę w leczeniu może też mieć konieczność zmiany leczenia z powodu problemów w tolerancji leczenia, co w ciągu pierwszego roku po ostatnim nawrocie czeka 29,5% pacjentów [8].

W leczeniu farmakologicznym stosowanie leków o przedłużonym działaniu jest strategią kluczową dla uzyskania optymalnej współpracy w leczeniu długoterminowym. Zasadność wyboru leków przeciwpsychotycznych w postaci depot potwierdzają wieloletnie obserwacje przebiegu schizofrenii po I epizodzie. W badaniach tych obserwowano wysoki skumulowany odsetek pacjentów z nawrotami w ciągu 5 lat (81,9%), na co w znacznym stopniu wpływało przerwanie leczenia przeciwpsychotycznego. Obliczono, że ryzyko nawrotu w przypadku samowolnego odstawienia leku przeciwpsychotycznego wzrasta aż 5-krotnie, co stanowi znaczący argument za stosowaniem neuroleptyków o przedłużonym działaniu [9].

Właściwy dobór metod leczenia farmakologicznego polega na trafnej ocenie zysków i strat, jakie potencjalnie związane są z zastosowaniem danego leku przeciwpsychotycznego, przy czym aktualne trendy w farmakoterapii wskazują na konieczność uwzględnienia danych z badań empirycznych cechujących się wysokimi standardami metodologicznymi. Przyjęcie zasad leczenia zgodnie z medycyną opartą na faktach pozwala na weryfikację rutynowych schematów działania, które mogą nie sprawdzać się w przypadku tak heterogennej pod względem symptomatologii i przebiegu populacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.

Dane empiryczne z różnych badań i metaanaliz wskazują na leki przeciwpsychotyczne II generacji, jako te, które dają największą szansę na wydłużenie okresu skutecznego leczenia przeciwpsychotycznego po I epizodzie. W ocenie różnych autorów kluczowym okresem są pierwsze 2 tygodnie leczenia, gdyż subiektywny odbiór działania leku na tym etapie ma wpływ na poźniejszą gotowość pacjenta do kontynuacji leczenia podtrzymującego. Konieczność zmiany leczenia na wczesnym jego etapie, czasem jeszcze w fazie zaostrzenia, może mieć negatywny wpływ na współpracę w leczeniu, co wskazuje na branie pod uwagę wyboru LPPIIG w pierwszym rzucie leczenia epizodu psychotycznego [10].

Wyniki badań nad przyczynami zmiany leczenia przeciwpsychotycznego wskazują na obecność sześciu najczęściej spotykanych czynników kluczowych: brak leczenia w ciągu ostatniego roku przed nawrotem, współistniejąca depresja, płeć żeńska, brak współistniejącego nadużywania substancji psychoaktywnych, nasilenie objawów akatyzji oraz nasilenie objawów lęku lub depresji w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Analiza czynników kluczowych dla utrzymania optymalnej poprawy klinicznej wskazuje na konieczność starannego doboru metody leczenia farmakologicznego uwzględniającego wrażliwość danej grupy na leki neuroleptyczne (pacjenci wcześniej nieleczeni, kobiety) oraz pojawiające się na wczesnym etapie objawy złej tolerancji leku (nasilenie akatyzji, lęku czy depresji) [11].

Ryzyko kontra korzyści w stosowaniu LPPIG w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu

Po uzyskanym początkowo dużym sukcesie LPPIG w leczeniu schizofrenii, zauważono wady tej grupy leków, co pociągnęło za sobą opracowywanie nowych substancji czynnych — prekursorów LPPIIG, a także innowacyjnych metod podawania leków umożliwiających wydłużenie okresu skutecznego leczenia. Zastosowanie LPPIG w postaci depot wpłynęło w początkowym okresie na znaczącą poprawę współpracy w leczeniu, gdyż korzystniejsze profile farmakokinetyczne LPP w postaci depot, umożliwiły między innymi uniknięcie występowania działań niepożądanych związanych z osiąganiem wysokich maksymalnych stężeń substancji czynnych w surowicy [12].

Wybór LPPIG do długoterminowego leczenia pacjentów ze schizofrenią opiera się najczęściej na indywidualnych doświadczeniach lekarza prowadzącego leczenie oraz obserwacji zmian, jakie dany lek wywołuje u konkretnego pacjenta. W mocno ograniczonej w ostatnich latach puli LPPIG depot dostępnych w Polsce, wybór haloperidolu jest decyzją uznawaną przez wielu lekarzy praktyków za najbardziej uniwersalną z uwagi na dużą siłę działania przeciwwytwórczego tego leku. Wybór zuklopentyksolu depot pozwala na uzyskanie silnego i utrzymującego się działania sedatywnego, zaś perfenazyna w postaci depot należy do neuroleptyków o słabszym działaniu antagonistycznym wobec receptorów D2 w odniesieniu do haloperidolu, co oznacza mniejsze ryzyko występowania nadmiernej neuroleptyzacji, a także nasilania objawów depresyjnych [13].

Mimo wieloletniego stosowania LPPIG dysponujemy niewielką liczbą poprawnych metodologicznie badań, których wyniki pozwoliłyby na rzetelne porównanie LPPIG między sobą oraz zindywidualizowany dobór danego preparatu. Podsumowanie dostępnych wyników badań przynoszą opracowane w ostatnich latach metaanalizy Cochrane, które dotyczą dwóch najpopularniejszych LPPIG — haloperidolu i perfenazyny.

W metaanalizach tych wykazano między innymi, że zastosowanie haloperidolu w postaci depot w porównaniu do placebo istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu objawów psychotycznych, a także zmniejsza konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwpsychotycznych. W odniesieniu do najbardziej optymalnego dawkowania haloperidolu w postaci depot, odnotowano, że najniższy odsetek pacjentów z nawrotem (15%) obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg haloperidolu przez 4 tygodnie przy braku istotnych różnic w zakresie tolerancji leczenia pomiędzy pacjentami otrzymującymi dawkę 200 mg, 100 mg oraz 50 mg haloperidolu co 4 tygodnie [14].

Skuteczność i bezpieczeństwo perfenazyny w postaci depot (dekanian lub enantan) oceniono jedynie w kilku badaniach obejmujących stosunkowo niewielką liczbę pacjentów i trudnych do porównania z uwagi na różnice metodologiczne. W jednym z tych badań nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy perfenazyną a zuklopentyksolem depot przy mniejszej tendencji do stosowania leków antycholinergicznych w grupie z zuklopentyksolem [15].

W innym badaniu porównującym haloperidol depot oraz zuklopentyksolu depot wykazano, że częstość stosowania dodatkowych leków przeciwpsychotycznych była w obu grupach równa, zaś tendencja do podawania dodatkowych benzodiazepin wyższa w grupie z haloperidolem [16].

Flupentyksol, obok dużej siły działania przeciwwytwórczego, cechuje się działaniem anksjolitycznym i aktywizującym, co potencjalnie może mieć istotne znaczenie w leczeniu pacjentów z nasilonymi objawami negatywnymi schizofrenii. Brak jest jednak badań porównujących dekanian flupentyksolu z placebo. W piśmiennictwie można odszukać jedynie ogólne dane porównawcze z innymi LPPIG w postaci depot, które wskazują na lepszą tolerancję flupentyksolu w zakresie indukcji zaburzeń motorycznych wynikających z działania antagonistycznego wobec receptorów D2. Wykazano również, że skuteczność flupentyksolu w dawkach standardowych (40 mg w jednej iniekcji) w odniesieniu do szansy na profilaktykę nawrotów, nie różni się od skuteczności dawek wyższych, co wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w szybkim zwiększaniu dawek flupentyksolu w postaci depot.

Jedną ze zmiennych pozwalających na porównywanie różnych leków przeciwpsychotycznych pomiędzy sobą, jest czas, w jakim pacjenci utrzymują się w leczeniu. W przypadku LPPIG w postaci depot, osiągnąć można nie tylko redukcję czasu hospitalizacji, ale również spadek odsetka pacjentów z nawrotami wymagającymi leczenia szpitalnego, co oceniano w trakcie 6-miesięcznej obserwacji [17].

Ogólnie nie udało się wykazać istotnych różnic w zakresie skuteczności i tolerancji leczenia pomiędzy różnymi LPPIG dostępnymi w postaci depot. Na wybór określonego leku powinny nadal mieć wpływ doświadczenia danego pacjenta z lekami konwencjonalnymi, warto jednak zwrócić uwagę na możliwości poprawy tolerancji leczenia i wydłużenia czasu do nawrotu po zmianie leczenia z postaci doustnej na postać depot [18].

Ryzyko kontra korzyści w stosowaniu LPPIIG w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu

Pojawienie się neuroleptyków II generacji w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, otworzyło nowe perspektywy w zakresie działań zmierzających do redukcji ryzyka nawrotu wynikającego z braku współpracy w leczeniu. Warto podkreślić, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla utrzymania remisji objawowej po I epizodzie schizofrenii była dobra współpraca chorych w leczeniu LPIIG [19]. Obecnie dysponujemy w Polsce dwoma LPPIIG w postaci iniekcji o przedłużonym czasie działania — są to olanzapina i risperidon.

Olanzapina należy do grupy pochodnych tienobenzodiazepiny i jest pod względem chemicznym blisko spokrewniona z klozapiną i kwetiapiną. Olanzapina wykazuje, obok działania przeciwwytwórczego, również silne działanie przeciwmaniakalne oraz stabilizujące nastrój. Olanzapina należy do leków o szerokim profilu działań receptorowych — serotoninowych (5HT 2A/2C, 5HT 3, 5HT 6), dopaminowych (D1, D2, D3, D4, D5), cholinergicznych receptorów muskarynowych (m1-m5), alfa1-adrenergicznych i histaminowych receptorów H1. Na farmakokinetykę olanzapiny znaczący wpływ mają czynniki, takie jak podeszły wiek pacjenta, palenie tytoniu oraz wyjściowa masa ciała. Przy założeniu stałej dawki, najwyższych poziomów leku w surowicy oczekiwać należy u niepalących kobiet w wieku powyżej 40 lat, najniższych zaś — u młodych, palących mężczyzn [20].

Olanzapina o przedłużonym działaniu (OLAI) została opracowana w celu profilaktyki nawrotów u pacjentów dobrze reagujących na olanzapinę w postaci doustnej. Skuteczność i bezpieczeństwo olanzapiny w tej postaci oceniano w trakcie dwóch podwójnie ślepych prób klinicznych w porównaniu do placebo [21]. W badaniach tych podawano OLAI raz na 2–4 tygodnie bez dodatkowej suplementacji doustnej, oceniano również skuteczność leku w perspektywie 18 miesięcy, po upływie których w leczeniu pozostawało nadal 65,7% pacjentów. Profil obserwowanych działań niepożądanych okazał się być podobny do olanzapiny stosowanej w postaci doustnej z wyjątkiem tak zwanego zespołu poiniekcyjnego. Ryzyko zespołu poiniekcyjnego, polegającego na wystąpieniu stanu nadmiernej sedacji lub zaburzeń świadomości, szacowane jest na 0,07% iniekcji lub 1,4% pacjentów otrzymujących OLAI.

W innym badaniu w ciągu 24 tygodni oceniano skuteczność różnych dawek OLAI w profilaktyce nawrotów i stwierdzono, że istnieje zależność pomiędzy dawkowaniem embonianu olanzapiny a odsetkiem pacjentów utrzymujących się w leczeniu bez nawrotu. Niemniej jednak w przypadku dawek określonych

jako „niskie" (150 mg/2 tygodnie), zaobserwowano nawroty objawów u 16% badanych, podczas gdy w przypadku dawek „średnich" (405 mg/4 tygodnie) i „wysokich" (300 mg / 2 tygodnie) wartości te wynosiły odpowiednio 10% i 5%. W przypadku pacjentów pozostających na olanzapinie w postaci doustnej, do nawrotu doszło w 7% przypadków. W badaniu tym odnotowano też, że najwyższy odsetek pacjentów z przyrostem masy ciała, wynoszący 21%, wystąpił w grupie z olanzapiną w postaci doustnej oraz z OLAI w dawkach „wysokich". W pozostałych grupach z OLAI odsetki pacjentów z przyrostem wagi wynosiły 16% i 15% [22].

W jednym z ostatnio opublikowanych badań przedstawiono dane empiryczne pozwalające na właściwy dobór dawek olanzapiny w postaci o przedłużonym działaniu w sytuacji bezpośredniej zmiany leczenia z olanzapiny w postaci doustnej. Dane te pochodziły z 24-tygodniowego randomizowanego badania z udziałem pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii znajdujących się w stabilnym stanie psychicznym i otrzymujących początkowo olanzapinę w dawkach 10, 15 lub 20 mg/dobę (n = 1065). Stwierdzono, że ryzyko nawrotu pozostawało na stabilnym poziomie w przypadku zmiany leczenia z olanzapiny w dawce 10 mg/dobę na OLAI w dawce 405 mg/4 tygodnie, zaś w przypadku olanzapiny w dawce 15 lub 20 mg/ /dobę — po zmianie leczenia na OLAI w dawce 300 mg/2 tygodnie. Podkreślono też, że przy tego rodzaju zmianie leczenia nie jest potrzebne stosowanie doustnej suplementacji olanzapiną [23].

Risperidon pod względem chemicznym jest pochodną benzizoksazolu. Risperidon cechuje się silnym i selektywnym działaniem antagonistycznym wobec receptorów serotoninergicznych 5-HT2 i receptorów dopaminergicznych D2. W mniejszym stopniu wykazuje potencjał do wiązania się z receptorami alfa1--adrenergicznymi oraz w minimalnym z receptorami histaminergicznymi H1 i receptorami alfa2-adrenergicznymi. Nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Niektóre właściwości farmakokinetyczne risperidonu o przedłużonym działaniu związane są z technologią produkcji tego leku, w której wykorzystano tak zwane mikrosfery. Mikrosfery pełnią rolę polimerowych nośników substancji czynnej — risperidonu. Pełen cykl rozpadu mikrosfer i uwalniania leku trwa do 5 tygodni, a rozpoczyna się po upływie 3 tygodni od podania leku w postaci domięśniowej. Oznacza to, że początku działania przeciwpsychotycznego risperidonu w postaci mikrosfer oczekiwać można najwcześniej po upływie 3 tygodni. Z takim też opóźnieniem nastąpi pożądany efekt po zwiększeniu dawki RLAI. Zalecane jest w związku z tym zastosowanie tak zwanej suplementacji doustnej, to jest podawanie risperidonu w postaci doustnej w ciągu co najmniej pierwszych trzech tygodni leczenia, co jest warunkiem ciągłości leczenia przeciwpsychotycznego po zastosowaniu pierwszej dawki RLAI.

Skuteczność długoterminową risperidonu o przedłużonym działaniu (RLAI) weryfikowano w trakcie licznych badań. Dowiedziono, że długoterminowe leczenie RLAI pozwala na istotną redukcję częstości nawrotów — w ciągu 2-letniej obserwacji leczenie przerwało jedynie 15% pacjentów [24]. W innym badaniu porównywano też RLAI z innymi lekami przeciwpsychotycznymi — olanzapiną w postaci doustnej oraz haloperidolem o przedłużonym działaniu. Badanie to ukończyło 82,7% pacjentów w grupie z risperidonem, 74,8% w grupie z olanzapiną oraz 57,3% w grupie z haloperidolem [25].

Risperidon w postaci o przedłużonym działaniu jest lekiem, którego zastosowanie pozwolić może na zwiększenie odsetka pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne. Dowodzą tego wyniki 12-tygodniowego badania, w którym znajdującym się w stabilnym stanie psychicznym pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii zmieniano leczenie z konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na RLAI. Uczestnicy badania w momencie jego rozpoczęcia od co najmniej 4 miesięcy otrzymywali flufenazynę, flupentyksol, haloperidol lub zuklopentyksol. W badanej grupie po zmianie leczenia udało się osiągnąć dalszą znaczącą poprawę objawową (? 20-procentowa redukcja w ogólnej punktacji w skali zespołu pozytywnego i negatywnego PANSS) u 48% pacjentów [26].

W kolejnych etapach oceny skuteczności i bezpieczeństwa RLAI weryfikowano działanie leku w warunkach standardowego leczenia różnych grup pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. W badaniu, w którym podjęto próbę oceny czasu leczenia RLAI w warunkach naturalistycznych na podstawie analizy rejestrów wydanych pacjentom recept, stwierdzono, że 44,6% pacjentów, którym zalecono leczenie RLAI (n = 283), utrzymało się w leczeniu przez okres 540–720 dni, zaś ponad połowa przez okres krótszy niż 18 miesięcy [27]. Zdaniem autorów badania, zaobserwowany wpływ leczenia RLAI na poprawę współpracy w leczeniu nie okazał się istotnie rożny od wpływu leków I i II generacji stosowanych w postaci doustnej. Przyczyn tego stanu rzeczy można dopatrywać się w szczególnym doborze pacjentów do leczenia RLAI. W badaniu porównującym okres utrzy-

mywania się w leczeniu haloperidolem depot oraz flufenazyną depot (łącznie 1484 pacjentów) z RLAI (n = 726), zaobserwowano, że pacjenci z zaleceniem stosowania risperidonu o przedłużonym działaniu charakteryzowali się znacząco dłuższym czasem hospitalizacji w okresie poprzedzającym rozpoczęcie obserwacji (odpowiednio, 583 dni i 237 dni). Zdaniem autorów badania może to świadczyć o tym, że zastosowanie RLAI rozważano głównie w populacji pacjentów cechujących się gorszym przebiegiem schizofrenii i częstszą lekoopornością. Zwracano również uwagę na trudności administracyjne i refundacyjne ograniczające wielu pacjentom dostęp do risperidonu w postaci o przedłużonym działaniu [28].
Ważnym badaniem pozwalającym na ocenę przydatności leczenia RLAI w odniesieniu do LPPIIG w postaci doustnej w warunkach prospektywnej 2-letniej oceny naturalistycznej, było badanie The electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) [29]. W badaniu tym porównano skuteczność leczenia oraz łączny czas i liczbę hospitalizacji w grupie z RLAI (n = 1345) oraz LPPIIG (n = 277; z czego 35,7% otrzymywało risperidon w postaci doustnej, a 36,5% olanzapinę). W okresie leczenia zaobserwowano znacząco wyższą poprawę w grupie z RLAI (redukcja punktacji w skali ogólnego wrażenia klinicznego — poprawa — CGI-S z (odpowiednio, –1,14 i –0,94), wyższy odsetek pacjentów utrzymujących się w leczeniu (81,8% RLAI i 63,4% LPPIIG), a także istotny spadek częstości (0,37/pacjenta i 0,2/pacjenta) i czasu trwania hospitalizacji (18,7 dni i 13 dni).
W innym badaniu w warunkach badania randomizowanego, porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia RLAI (25 mg lub 50 mg co 14 dni) oraz olanzapiny (5–20 mg/d.) w postaci doustnej w grupie 377 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. W momencie zakończenia 13-tygodniowej obserwacji, w obu grupach odnotowano znaczącą i porównywalną redukcję nasilenia objawów schizofrenii, a także dobrą tolerancję leczenia [30]. Inni badacze podjęli próbę odpowiedzi na pytanie, czy zmiana leczenia z olanzapiny w postaci doustnej na RLAI daje szansę na dalszą poprawę stanu psychicznego pacjentów uprzednio znajdujących się w fazie stabilizacji symptomatycznej (n = 192). W tej otwartej próbie klinicznej zastosowano dawki od 25 mg do 50 mg/14 dni, a tryb zmiany leczenia nie uwzględniał fazy wprowadzającej z risperidonem w postaci doustnej. W momencie zakończenia badania w badanej grupie odnotowano istotną poprawę w zakresie ogólnej punktacji PANSS (z 74,2±21,3 do 65,8±21,4), wzrost odsetka pacjentów ocenianych jako pozostający bez objawów lub z granicznym nasileniem objawów choroby, poprawę poziomu funkcjonowania, jakości życia oraz nasilenia objawów pozapiramidowych [31].

Omówienie

W artykule tym podjęto próbę podsumowania danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu dostępnych obecnie w Polsce. Obecnie nie ulega już wątpliwości, że najskuteczniejszą strategią leczenia długoterminowego pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii jest strategia ciągłego leczenia przeciwpsychotycznego z uwzględnieniem konieczności zapewnienia pacjentowi edukacji i wsparcia w podejmowaniu decyzji dotyczących kontynuacji leczenia. Leczenie pozbawione tej możliwości oznacza nieuchronny nawrót, rehospitalizację oraz zmniejszenie szans na pełną remisję i reintegrację społeczną, a także wiąże się z wyższym obciążeniem, jakim przewlekła choroba psychiczna jest dla najbliższego otoczenia pacjenta.
Nie stosowanie się do zaleceń terapeutycznych w leczeniu schizofrenii to problem uwarunkowany wieloczynnikowo, który występuje u 50–75% pacjentów. Z punktu widzenia symptomatologii schizofrenii uważa się, że zjawisko braku współpracy w leczeniu powiązane jest z brakiem wglądu i krytycyzmu, co z kolei wiązać się może z wymiarem kognitywnym oraz dezorganizacji. W tym ujęciu zakłada się, że zmiany w zachowaniu i myśleniu mogą bezpośrednio wpływać na zdolność do podejmowania racjonalnych decyzji, kontrolę zachowania oraz planowania i realizacji działań. Zaburzenia w sferze funkcji wykonawczych uznaje się obecnie za jeden z najbardziej podstawowych procesów charakterystycznych dla schizofrenii. Można w związku z tym przyjąć, że problemy ze współpracą w leczeniu występować mogą u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, gdyż jest to związane z osiowymi objawami charakteryzującymi ten proces chorobowy. Należy więc podkreślić znaczenie ciągłości leczenia farmakologicznego, co daje szansę na skuteczne wprowadzanie do programu leczenia oddziaływań psychospołecznych [32].
Prowadzenie długoterminowego leczenia przeciwpsychotycznego wiąże się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych, z których obecnie wskazuje się na znaczenie objawów neurologicznych oraz zaburzeń metabolicznych. Stosowanie LPPIG w postaci depot daje szansę na wydłużenie czasu leczenia w porównaniu do LPPIG w postaci doustnej, kosztem jednak

wzrostu ryzyka objawów neurologicznych w perspektywie długoterminowej. Na współpracę w leczeniu LPPIG w postaci doustnej mają również wpływ złożone często schematy przyjmowania leków, co daje szanse powodzenia jedynie przy zachowaniu przynajmniej minimalnego zakresu wsparcia ze strony otoczenia pacjenta.

LPPIIG w postaci doustnej cechują się z reguły prostszymi schematami przyjmowania leków z jedną lub dwiema dawkami w ciągu doby, dając również szansę na poprawę tolerancji leczenia oraz jakości życia pacjentów. Dalszą optymalizację wyników leczenia uzyskać można po zmianie leczenia na LPPIIG w postaci o przedłużonym działaniu, co w Polsce możliwe jest wyłącznie u pacjentów cechujących się uporczywym brakiem współpracy w leczeniu.

Największa liczba danych wskazujących na skuteczność tego rodzaju strategii dotyczy risperidonu o przedłużonym działaniu. Problemem w rozpoczynaniu leczenia RLAI może być pierwszy okres podawania leku, w którym do zapewnienia skutecznego działania przeciwpsychotycznego wymagane jest równoległe stosowanie wcześniej podawanego leku przeciwpsychotycznego lub risperidonu w postaci doustnej. Stąd też strategię tę, możliwą do zastosowania również w warunkach ambulatoryjnych, najłatwiej jest zrealizować w warunkach hospitalizacji. W dalszej perspektywie oczekiwać można jednak znaczącej poprawy jakości życia i funkcjonowania, a także poprawy w zakresie tolerancji leczenia, a w tym również w porównaniu do risperidonu w postaci doustnej. Istnieje też szansa na poprawę skuteczności leczenia objawów schizofrenii u pacjentów znajdujących się w stanie niepełnej poprawy klinicznej.

Olanzapina w postaci o przedłużonym działaniu może być stosowana u pacjentów z problemem braku współpracy, u których odnotowano dobre efekty leczenia olanzapiną w fazie ostrej [33]. Umożliwia to płynne przejście pomiędzy lekiem w postaci doustnej czy iniekcji o krótkim czasie działania a lekiem o wydłużonym czasie działania i zmniejsza ryzyko problemów ze współpracą w leczeniu wynikających ze zmiany stosowanego leku. Problemem mogącym znacząco wpływać na współpracę w leczeniu jest konieczność monitorowania stanu pacjenta w ciągu 3 godzin po zastosowaniu iniekcji [34]. Częstość występowania zespołu poiniekcyjnego wydaje się niska, ale trudno ją pomijać. Trudno na obecnym etapie stwierdzić jednoznacznie, w jaki sposób ten schemat leczenia wpłynie na współpracę pacjenta w leczeniu. Bez wątpienia, konieczność systematycznego zgłaszania się na wizyty kontrolne wymusza systematyczność kontaktów pacjenta i jego opiekunów z placówkami opieki psychiatrycznej, co można wykorzystać do wprowadzania działań psychospołecznych u tych pacjentów, których do tej pory nie udało się do tego zmobilizować.

Nie dysponujemy jak dotąd wynikami badań bezpośrednio porównujących risperidon o przedłużonym działaniu i olanzapinę o przedłużonym działaniu, a szczególnie wskazujących na czynniki mogące decydować o oczekiwanym powodzeniu leczenia. Profile działań klinicznych risperidonu i olanzapiny są odmienne, istotne różnice dotyczą również tolerancji leczenia. W przypadku obu tych leków oczekiwać można wyższej skuteczności w utrzymywaniu remisji objawowej zależnej od zastosowanej dawki. Należy również z ostrożnością podchodzić do leczenia długoterminowego olanzapiną pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, a risperidonem — pacjentów z hiperprolaktynemią o istotnym klinicznie nasileniu. Niewątpliwie jednak pojawienie się RLAI i OLAI w praktyce klinicznej znacznie poszerzyło zakres możliwości terapeutycznych schizofrenii, ograniczony jak dotąd do coraz bardziej kurczącego się zestawu konwencjonalnych leków w postaci depot.

Podsumowanie

W opracowaniu tym przedstawiono dostępne obecnie w Polsce leki przeciwpsychotyczne o długim czasie działania należące do grupy neuroleptyków I i II generacji. Profile kliniczne leków I i II generacji znacząco różnią się od siebie, co powinno mieć wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne. W przypadku wysokiego ryzyka występowania objawów pozapiramidowych oraz reakcji dysforycznych na neuroleptyki o silnym i wybiórczym antagonizmie dopaminowym, preferować należy leki przeciwpsychotyczne II generacji. Nie zawsze jednak zmiana leczenia z leku konwencjonalnego na lek nowej generacji jest wskazana i konieczna, szczególnie w przypadku trwającego już i dobrze tolerowanego leczenia lekami konwencjonalnymi. Ryzyko nasilenia lub wystąpienia zaburzeń metabolicznych wskazuje na risperidon oraz leki konwencjonalne. Risperidon o przedłużonym działaniu wydaje się mieć również lepiej udowodniony korzystny wpływ na funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii. Działanie sedatywne olanzapiny pozwala natomiast na osiągnięcie bardziej optymalnych efektów w przypadku pacjentów z tendencją do zachowań agresywnych oraz z pobudzeniem, szczególnie w sytuacji braku możliwości zastosowania zuklopentyksolu.

Streszczenie

W artykule omówiono możliwości zastosowania dostępnych w Polsce leków przeciwpsychotycznych o długim czasie działania w kontekście strategii minimalizujących ryzyko braku współpracy w leczeniu schizofrenii. Zjawisko braku współpracy w leczeniu dotyka od 50 do 75% pacjentów i ma znaczący wpływ na efekty leczenia, szanse na pełną remisję oraz reintegrację społeczną. Szczególnie przydatne w leczeniu podtrzymującym mogą być leki przeciwpsychotyczne dostępne w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu. Wobec porównywalnej skuteczności przeciwpsychotycznej leków nowej i starej generacji, na wybór leku przeznaczonego do terapii długoterminowej wpływ powinien mieć profil tolerancji danego preparatu, a także jego wpływ na kluczowe dla danego pacjenta objawy choroby.

Psychiatria 2013; 10, 4: 32–40

słowa kluczowe: schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu, brak współpracy

Piśmiennictwo

1. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team
2. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. i wsp. The 2009 Schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schiz. Bull. 2010; 36: 71–93
3. Bachmann S., Bottmer C., Schroder J. One-year outcome and its prediction in first-episode schizophrenia — a naturalistic study. Psychopathology. 2008; 41 (2): 115–23.
4. Grace A.A. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: Implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Neuropharmacology 2011.
5. Tajima K., Fernández H., López-Ibor J.L., Carrasco J.L., Díaz-Marsá M. Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics. Actas Esp Psiquiatr. 2009; 37 (6): 330–342.
6. Adrianzén C., Arango-Dávila C., Araujo D.M. i wsp. Relative association of treatment-emergent adverse events with quality of life of patients with schizophrenia: post hoc analysis from a 3-year observational study. Hum. Psychopharmacol. 2010; 25 (6): 439–447.
7. Davis J.M., Chen N. Choice of maintenance medication for schizophrenia. J. Clin. Psychiatry 2003; 64 (supl. 16): 24–33.
8. Nyhuis A.W., Faries D.E., Ascher-Svanum H., Stauffer V.L., Kinon B.J. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry 2010; 10: 75.
9. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. i wsp. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch. Gen. Psychiatry. 1999; 56 (3): 241–247.
10. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.). VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k., Gdańsk 2011.
11. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. CNS Drugs. 200; 23 (10): 837–855.
12. De Cuyper H., Bollen J., van Praag H.M. i wsp. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. Br. J. Psychiatry. 1986; 148: 560–566.
13. McEvoy J.P. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. J. Clin. Psychiatry. 2006; 67 (supl. 5): 15–18.
14. Kane J.M., Davis J.M., Schooler N. i wsp. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 2002; 159 (4): 554–560
15. David A., Quraishi S., Rathbone J. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia.Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 20(3): CD001717.
16. Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2: CD001164.
17. Peng X., Ascher-Svanum H., Faries D. i wsp. Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Clinicoecon Outcomes Res. 2011; 3: 9–14.
18. Quraishi S., David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia.Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2: CD001361.
19. Bachmann S., Bottmer C., Schroder J. One-year outcome and its prediction in first-episode schizophrenia, a naturalistic study. Psychopharmacology 2008; 41: 115–123.
20. Patel M.X., Bowskill S., Couchman L. i wsp. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999–2009. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31 (4): 411–417.
21. Frampton J.E. Olanzapine long-acting injection: a review of its use in the treatment of schizophrenia. Drugs. 2010; 70 (17): 2289–2313.
22. Kane J.M., Detke H.C., Naber D. i wsp. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 2010; 167 (2): 181–189.
23. Detke H.C., Zhao F., Garhyan P. i wsp. Dose correspondence between olanzapine long-acting injection and oral olanzapine:recommendations for switching. Int. Clin. Psychopharmacol. 2011; 26 (1): 35–42.
24. Peuskens J., Olivares J.M., Pecenak J. i wsp. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. Curr. Med. Res. Opin. 2010, 26, 501–509.
25. Llorca P.M., Miadi-Fargier H., Lançon C i wsp. Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation. Encephale. 2005; 31 (2): 235–246.
26. Turner M., Eerdekens E., Jacko M. i wsp. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. Int. Clin. Psychopharmacol. 2004; 19 (4): 241–249.
27. Mohamed S., Rosenheck R., Harpaz-Rotem I. i wsp. Duration of pharmacotherapy with long-acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia. Psychiatr. Q. 2009; 80 (4): 241–249.
28. Citrome L., Jaffe A., Levine J. Treatment of schizophrenia with depot preparations of fluphenazine, haloperidol, and risperidone among inpatients at state-operated psychiatric facilities. Schizophr. Res. 2010; 119 (1–3): 153–159.

29. Olivares J.M., Rodriguez-Morales A., Diels J. i wsp. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). Eur Psychiatry. 2009; 24 (5): 287–296.
30. Keks N.A., Ingham M., Khan A. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. Br. J. Psychiatry. 2007; 191: 131–139.
31. Gastpar M., Masiak M., Latif M.A. i wsp. Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine. J. Psychopharmacol. 2005; 19 (5 supl.): 32–38.
32. Razali M.S., Yahya H. Compliance with treatment in schizophrenia: a drug intervention program in a developing country. Acta Psychiatrica Scandinavica1995; 91 (5).
33. Ascher-Svanum H., Zhao F., Detke H.C. i wsp. Early response predicts subsequent response to olanzapine long-acting injection in a randomized, double-blind clinical trial of treatment for schizophrenia.BMC Psychiatry. 2011; 11: 152.
34. Naber D. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia. Expert Opin. Pharmacother. 2011; 12 (4): 627–633.