

VYSAZENÍ MEDIKACE U SCHIZOFRENNÍCH PORUCH

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc.

Psychiatrické centrum Praha, 3. lékařská fakulta UK

Strategie léčby neuroleptiky (NL) se měnila během dekád v souvislosti s hodnocením zisku a rizik. V dlouhodobé udržovací léčbě je současným trendem co nejnižší účinná dávka neuroleptika, která nevyvolává nežádoucí účinky, nezhoršuje kvalitu života a compliance. Po určité době léčby se musíme rozhodnout, zda v léčbě pokračovat, nebo ji ukončit, a potom musíme zvažovat rizika vysazení. K rizikům patří relapsy a příznaky syndromu z vysazení. Zvažovány jsou způsoby vysazování NL u různých průběhových typů onemocnění, rizikové faktory relapsů a příznaky syndromu z vysazení, které závisí na farmakologickém profilu neuroleptika.

Klíčová slova: schizofrenie, relaps, syndrom z vysazení, udržovací léčba.

DISCONTINUATION OF DRUG THERAPY IN SCHIZOPHRENIC DISORDERS

The strategy of therapy with neuroleptics has changed repeatedly for several decades in correlation with evaluation of the benefits and risks. In long-term maintenance therapy there has been an upward trend in the use of as low a dose of antipsychotic as possible in order to keep the side-effects to a minimum, to maintain the status quo for quality of life and to increase compliance. Within a specific time-frame we must decide whether or not to continue with a particular drug therapy, and if not then we have to consider the risks due to drug discontinuation. Among these risks there can be relapses and signs of the drug discontinuation syndrome. Ways of how to discontinue neuroleptics by various types of courses and types of the disease are considered, as well as the risk factors for relapses and the symptoms of the drug discontinuation syndrome, which depend on the pharmacological profile of the particular antipsychotic drug.

Key words: schizophrenia, relapse, drug discontinuation syndrome, maintenance therapy.

Úvod

Strategie léčby neuroleptiky (NL) se měnila během dekád v souvislosti s hodnocením zisku a rizika. S objevením terapeutického účinku neuroleptik (chlorpromazin) v 50. letech dochází k jejich širokému používání a prvnímu snížení počtu lůžek v psychiatrických léčebnách. Zpočátku se věřilo, že neuroleptika mají jen mírné a málo časté nežádoucí účinky, především přechodné extrapyramidové příznaky a sedaci, která byla žádoucí. Neuroleptika byla používána nejen v léčbě psychotických poruch, ale i v léčbě afektivních a úzkostných poruch, organických psychosyndromů, poruch osobnosti a u závislostí. Převažují benefity léčby nad riziky. Průměrné dávky se postupně zvyšovaly, doporučené byly i strategie rychlé neuroleptizace – podávání NL v krátkých časových intervalech půl hodiny až hodinu do zklidnění a ústupu akutní symptomatiky. V 60. letech se objevují kazuistické informace o tardivních dyskinezách a teprve v 70. letech se do popředí dostávají závažné nežádoucí účinky včetně tardivních dyskinez, maligního neuroleptického syndromu, pigmentace očí, kardiovaskulárních komplikací a náhlých smrtí. V USA dochází k řadě procesů proti psychiatrům. Zvažují se nové léčebné strategie – lékové prázdniny a intermitentní léčba. V 80. a 90. letech se objevují studie zvažující poměr rizika z dlouhodobé udržovací léčby a rizika vysazení NL a tím zvýšení četnosti relapsů. Někteří klinici jsou toho názoru, že vysazení NL by mělo být zakázáno (7).

Algoritmy udržovací léčby

V současné době se vypracovávají algoritmy dlouhodobé udržovací léčby, jejichž cílem je co nejvyšší terapeutický zisk pro pacienta s nejmenšími riziky. Ve zvážení optimálních léčebných strategií nám v poslední dekádě napomáhají atypická antipsychotika (6, 9). Základní algoritmy jsou

následující: po první epizodě schizofrenie by měl pacient užívat neuroleptika 1–2 roky, kdy záleží na kvalitě dosažené remise. U opakované epizody by měla udržovací léčba trvat minimálně 5 let. Pacient s častějšími a opakovanými epizodami a problematickým pacientem by měli užívat neuroleptika trvale, celoživotně. Fáze léčby si můžeme rozdělit na akutní fázi léčby trvající 4–8 týdnů, fázi stabilizace během 3–6 měsíců a udržovací léčbu dlouhodobou, kdy můžeme snížit účinnou dávku během 6 měsíců na minimální ještě účinnou dávku (6). V dlouhodobé udržovací léčbě je současným trendem co nejnižší účinná dávka neuroleptika, která nevyvolává nežádoucí účinky, nezhoršuje kvalitu života a compliance pacienta (14). Po určité době léčby se musíme rozhodnout, zda v léčbě pokračovat nebo ji ukončit, a potom musíme zvažovat rizika vysazení NL, která se řídí určitými pravidly. Je známo, že rizika relapsů u léčených pacientů jsou výrazně nižší (16–23 %) ve srovnání s riziky relapsů u neléčených pacientů (53–72 %) (9).

Pokud se rozhodneme NL vysadit, je nezbytné nejen znát algoritmy udržovací léčby pro různé typy a průběhy onemocnění, ale i rizikové faktory relapsu a příznaky syndromu z vysazení. Relaps je návrat onemocnění a je to nejzávažnější následek vysazení NL. Pro pacienta znamená zvýšené riziko suicidality, zhoršení chorobných příznaků, hospitalizaci a zhoršení kvality života. Mezi rizikové faktory relapsu patří: mladší pacienti, nižší věk při začátku onemocnění, neparanoidní podtyp schizofrenie, nedávná hospitalizace, vyšší počet hospitalizací během onemocnění, závažnější symptomatika, vyšší dávka neuroleptika před vysazením, přítomnost tardivních dyskinez a náhlé vysazení NL (7, 19). Při vysazení neuroleptik je nejen zvýšené riziko relapsu, ale i syndromu z vysazení, který je kliniky často podceňován. Příznaky syndromu z vysazení závisí na farmakologickém profilu

Tabulka 1. Přehled studií. Metaanalýza 66 studií – vysazení NL versus dlouhodobá udržovací léčba (4 365 pacientů) (5)

Průměrná doba sledování 10 měsíců	počet relapsů
skupina s vysazením NL	56 %
skupina dlouhodobě léčená	16 %
Počet relapsů během prvních 3 měsíců	
skupina s vysazením NL	44 %
skupina dlouhodobě léčená	6 %
Počet relapsů po 24 měsících	
skupina s vysazením NL	59 %
skupina dlouhodobě léčená	27 %

NL a mohou přetrvávat až 6 měsíců. Příznaky můžeme rozdělit na (18, 19):

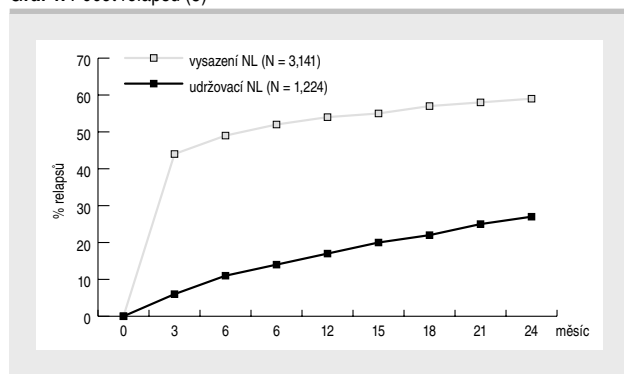
- neurologické příznaky akutní (dystonie, dyskinézy, akatízie)
- neurologické příznaky chronické (tardivní dyskinézy a tardivní akatízie)
- neurovegetativní příznaky (pocení a tepelná nestabilita se závratěmi a kolapsy, nespavost, úzkost, parestézie a hyperalgie)
- cholinergní rebound (nauzea, zvracení, průjem).

Gilbert et al. (1995) provedli metaanalýzu 66 studií provedených v letech 1958–1993. Výsledky prokazují, že ukončení dlouhodobé udržovací neuroleptické léčby znamená signifikantní riziko relapsu onemocnění s maximem rok po vysazení (tabulka 1).

Největší rozdíl byl během prvních 3 měsíců, ale je nutné si povšimnout, že při dlouhodobé udržovací léčbě po 2 letech relabovala čtvrtina léčených pacientů (graf 1).

V těchto studiích šlo především o nekomplikované vysazení, po vzájemné dohodě lékaře a pacienta, kdy pak následný relaps byl často horší než minulé epizody. Při zpětném nasazení NL je rychlejší terapeutická odezva (3 dny – 3 týdny). Řada autorů diskutuje, jak odlišit, zda se jedná při relapsu o přirozený průběh nemoci, nebo následek neuronálních adaptací po léčbě. Možností je několik:

- další epizoda nemoci by vznikla bez souvislosti s vysazením NL
- nová epizoda je vyvolána farmakologickými stresovými faktory

Graf 1. Počet relapsů (8)

- jsou přítomny příznaky syndromu z vysazení bez psychického zhoršení
- jde o kombinaci zhoršení průběhu nemoci a farmakologických stresových faktorů. Shoda panuje v tom, že syndrom z vysazení vzniká náhle a odeznívá po zpětném nasazení NL (1, 2, 5, 12, 20).

Strategie dlouhodobé léčby NL

Cílem dlouhodobé udržovací léčby neuroleptiky je minimalizovat celoživotní dávku NL. Někteří autoři doporučují udržovací léčbu standardní dávkou neuroleptika, i když nebyla prokázána větší účinnost než při udržovací léčbě nízkou dávkou NL (14). Udržovací léčbu nízkou dávkou NL můžeme nabídnout stabilizovanému pacientovi se zvýšením dávky při akutní exacerbaci. Ve dvouleté srovnávací studii Lethinen (2000) nezjistil žádný rozdíl mezi nízkou a standardní dávkou. Cílená a intermitentní léčba je doporučována pro pacienty, kteří léky pravidelně brát nechťejí, ale jinak jsou dobře spolupracující a užívají NL pouze při prodromech nebo akutní exacerbaci (15).

Klinická doporučení

V dlouhodobé léčbě je nezbytné zvolit (nejlepší) vhodnou léčebnou strategii pro každého pacienta, a proto je nezbytný individuální přístup, je nutné zvážit rizika vysazení NL a rizika nežádoucích účinků. Optimální je pokračovat v účinné dávce ve stabilizační fázi a u pacientů v remisi postupně snižovat medikaci za pečlivého monitorování. Snižování dávky má být pomalé, asi 25 % současné dávky za měsíc, při prodromálních příznacích relapsu rychle zvyšovat dávku na původní terapeutickou. Žádoucí je aktivní přístup pacienta a okolí, protože zlepšuje compliance. Pokud je z jakéhokoli důvodu (např. somatické onemocnění, těhotenství) nutné náhlé vysazení NL, mělo by se provádět během hospitalizace (1, 2).

Rizika náhlého vysazení neuroleptik

Při náhlém vysazení dochází ke změně farmakodynamické neuronální adaptace a může docházet k indukci dopaminergní supersenzitivity. Z animálních studií je prokázáno, že návrat k bazální hladině NL v plazmě je za 4 až 6 týdnů a eliminace depotního NL trvá 4 až 6 měsíců (3).

Při náhlém vysazení je 25% riziko relapsu během 10 týdnů a 50% riziko relapsu během 30 týdnů (19). Podle Baldessariniho (1995) je při náhlém vysazení 3× vyšší procento relapsů ve srovnání s postupným vysazováním.

Strategie vysazování neuroleptik

Nejdůležitější je individuální přístup. U první epizody schizofrenie je doporučena udržovací léčba jeden až dva roky, podle závažnosti symptomatiky. Vysazování má být postupné za častého monitorování příznaků se zřetelem na možný syndrom z vysazení. Důležité jsou tedy častější kontroly a samozřejmě spolupráce s rodinou. Rozdílný je přístup u pacientů s dobrou prognózou a špatnou prognózou. U pacientů, kde předpokládáme horší prognózu, musíme být samozřejmě opatrnější a volit delší intervaly při snižování dávky.

U opakovaných epizod schizofrenie volíme udržovací léčbu kontinuální. Pokud je pacient dva roky bez relapsu, můžeme se pokusit snížit dávku na minimální účinnou během 6 až 12 měsíců – opět za pečlivého monitorování. U chronické schizofrenie se nedoporučuje vysazování medikace. U starých pacientů volíme minimální účinnou dávku, nebo se pokusíme dávku vysadit (8, 17).

Závěr

Závěrem můžeme shrnout, že při dlouhodobé udržovací léčbě volíme minimální účinnou dávku neuroleptika, dávku zvyšujeme při prodromech a relapsech. Pokud vysazujeme neuroleptika, tak vysazujeme pomalu a postupně za častějších kontrol a sledujeme výskyt syndromu z vysazení. Ke každému pacientovi je třeba volit individuální přístup, algoritmy a standardy jsou jen vodítkem. Vždy zvažujeme poměr rizika a benefitu léčby, sledujeme závažnost relapsů a výskyt nežádoucích účinků, které ovlivňují compliance našich pacientů. Důležitý je psychosociální a psychoterapeutický přístup, protože dobře víme, že řada našich pacientů léky nebere.

Literatura

1. Baldessarini RJ, Viguera AC. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52: 189–191.
2. Carpenter WT, Hanlon TE, et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. Am J Psychiatry, 1990, 147: 1138–1148.
3. Eklund K, Forsman A. Minimal effective dose and relapse – double-blind trial: haloperidol decanoate vs placebo. Clin Neuropharmacol. 1991; 14 (suppl 2): 7–17.
4. Gardos G, Cole JO, Tarsy D. Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. Am J Psychiatry, 1978, 135: 1321–1324.
5. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52: 173–188.
6. Janicak PG. Handbook of Psychopharmacotherapy, 1999, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.
7. Jeste DV, Palmer BW, Harris MJ. Neuroleptic discontinuation in clinical and research settings: scientific issues and ethical dilemmas. Biol Psychiatry 1999, 46: 1050–1059.
8. Jeste DV. Considering neuroleptic maintenance and taper on a continuum. Arch Gen Psychiatry 1995, 52: 209–212.
9. Kaplan&Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2000.
10. Kinon JB. The routine use of atypical antipsychotic agents: maintenance treatment. J Clin Psychiatry 1998, 59 (suppl 19): 18–22.

Tato práce byla součástí interaktivního workshopu v Jeseňíku. Pokuste se odpovědět na položenou otázku.

Kazuistika

Mladý muž byl léčený dlouhodobě risperidonem v dávce 4 mg denně, v kvalitní remisi. První epizoda schizofrenie byla před pěti lety s bouřlivým průběhem, v té době byl léčen parenterálně haloperidolem, reziduální symptomatika trvala 3 měsíce. Za necelý rok byl na udržovací denní dávce 6 mg haloperidolu, s mírnou extrapyramidovou rigiditou, došlo k mírnějšímu relapsu psychózy, který se podařilo zvládnout do 14 dní zvýšením dávky haloperidolu na 10 mg denně. Posléze byl převeden na risperidon v dávce 6 mg, za 6 měsíců byla dávka snížena na 4 mg. Velmi slušná remise, kdy začal opět pracovat, trvá 4 roky a pacient chce vysadit medikaci.

Vysadili byste medikaci?	
ANO ?	NE ?

Podpořeno projektem IZ NIV No. 5 / 1999:
00000023752 MZ ČR.

11. Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T, Rakkolainen V, Syvalahti E. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? Eur Psychiatry 2000, 15: 312–320.
12. Meltzer HY. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry, 1998, 52: 200–202.
13. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. J Clin Psychiatry, 1999, 60: 25–30.
14. Peuskens J. Switching approach in the management of schizophrenia patients. International Clin Psychopharmacology 2000, 15 (suppl 4): S15–S19.
15. Schooler N. Maintenance treatment of schizophrenia: A review of dose reduction and family strategies. Psychiatr Q 1995; 66: 279–292.
16. Shiovitz TM, Welke TL, et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. Schizophrenia Bull, 1996, 22 (4): 591–595.
17. Smith RC. Lower-dose therapy with traditional neuroleptics in chronically hospitalized schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 427–429.
18. Tranter R, Healy D. Neuroleptic discontinuation syndromes. Journal Psychopharmacology, 1998, 12 (4): 401–406.
19. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1997, 54: 49–55.
20. Wyatt RJ. Risk of withdrawing antipsychotic medications. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 205–298.

CITALEC®
CITALOPRAM