

Možnosti antipsychotické léčby: benefity a rizika

(prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D., Národní ústav duševního zdraví)

Dne 28. listopadu 2019 proběhlo v rámci 16. konference ambulantních psychiatrů Sympozium společnosti Angelini. Profesor Pavel Mohr ve své přednášce pohovořil o možnostech antipsychotické léčby, o jejich benefitech a rizicích. Seznámil posluchače s některými novinkami umožňujícími lepší kontrolu adherence, s novými antipsychotiky a jejich tolerancí ve srovnání se stávajícími léčivy a poradil, jak postupovat při zahájení antipsychotické léčby. V závěru uvedl specifika péče o psychiatrického pacienta a s tím související nutnost dbát na bezpečnost antipsychotické terapie.

Úvod do antipsychotické léčby

První epizoda psychózy, charakterizovaná exacerbací pozitivních příznaků, je často také dobou zahájení léčby. Neurobiologické změny provázející toto onemocnění však začínají mnohem dříve, měli bychom se tedy zamýšlet nad možností nasazení léčby již v prodromální fázi nemoci nebo u osob v riziku. Psychóza si vybírá svoji daň v podobě poškození mozku, objevuje se progresivní úbytek šedé hmoty mozkové (1), potíží je také chronický průběh s relapsy. Cílem farmakoterapie je zabránit relapsům a tím dalšímu úbytku mozkové hmoty. Kromě strukturálních změn jsou významné i změny

funkční, jednou z nich je narušení funkční konektivity mezi mozkovými oblastmi, hemisférami či traktory bílé hmoty mozkové. Antipsychotickou medikací umíme kontrolovat řadu pozitivních i negativních příznaků a existují důkazy o tom, že antipsychotika zabraňují relapsu a udržují pacienty v remisi. Metaanalýza jedenácti studií (2) potvrzuje přínos pokračování v ambulantní léčbě antipsychotiky po akutní fázi ve srovnání s jejich vysazením či placebem. Máme tedy v rukou účinné nástroje k redukci následků onemocnění.

Non-adherence v antipsychotické léčbě

Známým problémem antipsychotické léčby je velká míra non-adherence. Příčiny non-adherence mohou být úmyslné (nejčastěji absence náhledu na onemocnění, postoj k medikaci, nežádoucí účinky, špatný terapeutický vztah či stigma) nebo neúmyslné (deprese, abúzus, kognitivní nedostatky, nedostatek podpory okolí, špatný přístup k možnostem sociální péče) (3). Všechny nežádoucí účinky, tj. pohybové, extrapyramidové, sedace, kognitivní poruchy, hyperprolaktinémie, výrazně přispívají k tomu, že pacienti nechtějí užívat léky. Jedním z těchto

nežádoucích účinků je také obezita. Ukázalo se, že obézní pacienti s BMI nad třicet měli padesátiprocentní recentní historii non-adherence. Pokud byl pacient obézní, měl dvouapůlnásobně vyšší pravděpodobnost, že léky nebude užívat. Stejně tak pokud nebyl pacient subjektivně spokojen se svou hmotností, pravděpodobnost, že léky nebude užívat, byla dvojnásobně vyšší (4). Dnešní doba nabízí různé možnosti řešení non-adherence. Máme k dispozici injekční antipsychotika, ne všichni pacienti jsou pro ně ale vhodnými kandidáty a někteří je z různých důvodů odmítají. Preskripce antipsychotik obecně narůstá, na vrcholu stojí perorální antipsychotika, depotní jsou na druhém místě a činí kolem sedmi procent celkové preskripce (u nás nejnížší v Evropě) (5). Existuje dokonce už i elektronická tableta (Abilify MyCite) obsahující senzor, v žaludku se rozpouští, aktivuje se signál, který tableta předá náplasti, a ta ho dále předá lékaři nebo rodinnému příslušníkovi prostřednictvím mobilní aplikace. Pacienta tedy přímo sledujeme. Tato tableta aripiprazolu je již dostupná v USA, ovšem její indikace je spjata s řadou etických kontroverzí. Novinkou jsou také transdermální náplasti, jejichž výhodou je obcházení hepatálního enzymatického systému či lepší kontrola nežádoucích účinků případným stržením náplasti. První schválené antipsychotikum ve formě náplasti je asenapin v USA, jsme tedy na cestě k dalšímu zvýšení adherence (6).

Účinnost antipsychotik

Máme k dispozici dvě velké metaanalýzy (7, 8) – aktuálnější je z roku 2019 a je to kompa-

rativní metaanalýza třiceti dvou antipsychotik. Pozornost byla věnována celkové změně příznaků a změně pozitivních příznaků. Ukázalo se, že téměř všechna antipsychotika byla účinnější než placebo (výjimkou např. perazin, levomepromazin, flufenazin – mají trochu jiné indikace v léčbě schizofrenie, lehce se vymyká i klopazin). V současné době převažují atypická antipsychotika nad klasickými, je to heterogenní skupina, kam patří selektivní D_2 antagonisté, SDA, MARTA a parciální dopaminoví agonisté.

Nová antipsychotika

Jsou zde dva nové preparáty, kariprazin (již na trhu pod názvem Reagila) a lurasidon (měl by být k dispozici začátkem roku 2020 pod názvem Latuda). Lurasidon (skupina SDA) je antagonist dopaminových D_2 receptorů a serotoninových receptorů 5-HT₂, má ale některé odlišnosti, je to také antagonist serotoninových 5-HT₇ a noradrenalinových α_{2c} receptorů (předpokládaný prokognitivní efekt) a parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů (potenciální anxiolytické a antidepresivní působení). Podává se s jídlem, což umožní ideální absorpci, výhodou je podávání jednou denně.

Tolerance antipsychotik

Klasické nežádoucí účinky jsou sedace, přírůstek váhy, riziko vzniku diabetu, extrapyramidové příznaky, anticholinergní účinky, hypotenze, elevace prolaktinu. Důležitá je provázanost mezi afinitou k jednotlivým receptorovým systémům a snášenlivostí. Léky se liší afinitou k různým receptorům a tím ovlivňují různé para-

metry, jako je příjem potravy, ukládání tukových buněk, zvyšování inzulínové rezistence, hyperglykemie, lipogeneze či zvýšený příjem a ukládání glukózy, fungování po metabolické stránce se tedy bude lišit u různých antipsychotik (9). Některá antipsychotika jsou výrobci propagována s tím, že redukuje hmotnost, jedná však pouze o případy, kdy byli pacienti předtím léčeni jinými antipsychotiky, jsou tedy váhově neutrální. Mezi ně patří například amisulprid, aripiprazol, lurasidon či ziprasidon. Naopak významný efekt na hmotnost mají klopazin a olanzapin. Pro pacienty je rovněž důležité, že léky budou užívat měsíce až roky a změna hmotnosti většinou dále progreduje (10). Další studie ukázala, že největší váhový přírůstek v kg vůči placebu měly risperidon, paliperidon, klopazin, quetiapin, iloperidon, chlorpromazin, levomepromazin, sertindol, olanzapin a zotepin. Na druhém konci byly ziprasidon, lurasidon a aripiprazol, které se nelišily od placeba ve váhovém přírůstku (11). Při srovnání lurasidonu s placebem největší redukce hmotnosti dosáhli pacienti, kteří byli předtím léčeni olanzapinem, při přechodu z placeba na lurasidon přibrali jeden kilogram a z lurasidonu na lurasidon byl další přírůstek půl kilogramu (12). Studie z reálné praxe ukázaly, že pacienti, kteří během roku před převedením na lurasidon přibrali průměrně 1,6 kg, po převodu na lurasidon během následujícího roku opět ztratili 0,7 kg své hmotnosti (13). V ovlivnění glukózového metabolismu vyšly nejpříznivěji ziprasidon, lurasidon, aripiprazol a risperidon (14). Lipidový metabolismus nejlépe ovlivno-

val lurasidon a haloperidol, nejhůře olanzapin, risperidon a quetiapin (15). Nicméně pacienti prožívající opakované epizody schizofrenie jsou vždy ve zvýšeném riziku kardiometabolických onemocnění (metabolický syndrom, zvýšený obvod pasu, krevní tlak, vyšší triglyceridy a HDL cholesterol, diabetes) oproti běžné populaci (16). Zajímavé bylo také srovnání lurasidonu se ziprasidonom, kdy lurasidon příznivěji ovlivnil váhu a celkový cholesterol (17). Ve srovnání s brexpiprazolem byly metabolické změny rovněž ve prospěch lurasidonu, zatímco v terapeutické odpovědi nebyl rozdíl (18). Ve srovnání s risperidonom, ač jsou oba ze skupiny SDA, lurasidon nezvyšoval hladinu prolaktinu (19).

Jak postupovat při zahájení léčby?

Pokud si nevíme rady, mohou být vodítkem terapeutické algoritmy. Doporučené postupy Psychiatrické společnosti ČLS JEP jsou volně ke stažení v elektronické podobě na webové adrese <https://postupy-pece.psychiatrie.cz>. Nutno mít na paměti, že postupy založené na důkazech se ne vždy rovnají postupům schvalovaným plátcí zdravotní péče. Zajímavá je diskrepance mezi tím, co chce lékař, a co chce pacient. Pro lékaře je na prvním místě dobrá snášenlivost a účinnost na pozitivní příznaky, dále zlepšení compliance či snadnost medikace, váhový přírůstek je v rozhodovacích faktorech až téměř na konci (20). Nicméně pro pacienty snadnost medikace nehraje roli, zajímá je, zda medikace dobře léčí, tedy kontroluje pozitivní příznaky, a zda jsou přítomny nežádoucí účinky.

Váhový přírůstek je pro pacienty nesmírně důležitý. Do dvou kilogramů jej jsou schopni akceptovat, pokud se však jedná o více než devět kg, pak by velká část pacientů takový lék v životě neužívala. Zde je tedy vidět souvislost mezi non-adherencí a nežádoucími účinky, jako je právě váhový přírůstek. Rozdíl je i mezi pohlavími, pro ženy je váhový přírůstek mnohem větší překážka v další léčbě (21).

Závěr

Pacientům se schizofrenií se často dostává horší somatické péče a méně kvalitní péče praktického lékaře. Psychiatr je z různých důvodů často jediným lékařem, který tyto pacienty vidá. Důležité je mít na paměti zejména kardiovaskulární riziko (tabulka SCORE) a sledovat celkový poměr přínosů a rizik léčby.

LITERATURA

1. McCutcheon et al., JAMA Psychiatry 2019.
2. Takeuchi et al., Br J Psychiatry 2017.
3. Velligan et al., Patient Prefer Adherence 2017; 449–468.
4. Weiden et al., Schizophr Res 2004; 66: 51–57.
5. www.IQVIA.com
6. Kane et al., J Clin Psychiatry 2013; 74: e533–e540.
7. Leucht et al., Am J Psychiatry 2017; 174: 927–942.
8. Huhn et al., Lancet 2019; 394: 329–351.
9. Sifakis et al., Curr Neuropharmacol 2018; 16: 1210–1223.
10. Podle De Hert et al., 2011; Bostwick, 2017; Nasrallah 2008.
11. Huhn et al., Lancet 2019; 394: 329–351.
12. Stahl SM, et al. J Clin Psychiatry. 2013; 74(5): 507–515.
13. Meyer et al. Ann Gen Psychiatry 2017; 16:36.
14. Zhang et al., BMC Psychiatry 2017; 17:373.
15. Píkalov et al., Eur Psychiatry 2013; 28 (Suppl. 1).
16. Vancampfort et al., World Psychiatry 2013; 12: 240–250.
17. Potkin et al., Schizophr Res 2011; 132: 101–107.
18. Ng-Mak et al., J Comp Eff Res 2018; 7: 737–748.
19. Citrome L, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(3): 165–176.
20. Papageorgiou et al., Eur Psychiatry, 2011.
21. Achtyes et al., BMC Psychiatry 2018; 18: 292.