

DLOUHODOBÁ TERAPIE SCHIZOFRENIE

MUDr. Klára Látalová, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Pidrmán, Ph.D.

Psychiatrická klinika, FN a LF UP, Olomouc

Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění, které je charakterizováno chronickým průběhem, významným funkčním postižením a sníženou kvalitou života. Onemocnění má závažný dopad na rodiny nemocných i celou společnost. Cílem dlouhodobé terapie je udržení zlepšení dosaženého během akutní, respektive stabilizační fáze léčby, zabránění relapsu, odstranění negativních příznaků a vytvoření podmínek pro návrat plné sociální způsobilosti pacienta.

Klíčová slova: schizofrenie, dlouhodobá terapie, antipsychotika.

LONG-TERM TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a serious psychotic disease with a prolonged course, significant functional affection and reduced quality of life in its characteristics. Disease has a serious impact on patients families and whole society. The aim of long-term treatment is maintenance of improvement which was acquired during acute or stabilizing treatment, prevention of relapse, elimination of negative signs and formation conditions for return to a full social competence.

Key words: schizophrenia, long-term treatment, antipsychotics.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 4: 158–160

Úvod

Cílem dlouhodobé léčby je dosažení remise a údravy bez relapsu. Průběh onemocnění je velmi různorodý – od ojedinělé epizody, před opakované ataky s různým stupněm funkčního postižení mezi jednotlivými relapsy, až po plíživý, dlouhodobě nepříznivý chronický průběh. Závažné funkční postižení bývá pozorováno již při první epizodě onemocnění, s postupem času se u většiny pacientů s každou další epizodou prohlubuje (1). Jádrem reziduálních příznaků jsou negativní příznaky a poruchy kognitivních funkcí. Největší variabilita je v prvních 5–10 let po začátku, další průběh bývá stabilnější (1, 25). Vzhledem k dlouhodobému průběhu onemocnění jsou nezbytné pravidelné kontroly stavu a zhodnocení terapeutických postupů. Těžištěm dobře vedené léčby schizofrenie je farmakoterapie. Od počátku je důležitá edukace pacienta a jeho rodiny, důležitý je komplexní terapeutický přístup zahrnující zejména pomoc v sociálním fungování, zvládnutí stresových situací a přejímání odpovědnosti za vlastní život.

Farmakoterapie

Po první atace schizofrenního onemocnění by měla léčba trvat dva roky, za nejnětší minimum je považován jeden rok (17). Při rozhodování o ukončení antipsychotické léčby je třeba zhodnotit rizika s tím spojená. Je vhodné posoudit životní plány pacienta, jeho odolnost vůči zátěži, stresovým situacím a zvážit přínosy toho kterého rozhodnutí.

Doporučuje se však délku udržovací terapie neohraničovat a považovat ji za dlouhodobou resp. celoživotní. Pravděpodobnost relapsu souvisí s předchozím průběhem onemocnění, zvykle se zvyšuje s počtem již prodělaných epizod (3, 22).

Dlouhodobá sledování ukazují na to, že u pacientů, kteří jsou léčeni po akutní epizodě dalších

12 měsíců, je riziko relapsu 12–16 %, u těch, kterým byla akutní léčba vysazena, se riziko zvyšuje na 50–80 %. Riziko relapsu je relativně nejvyšší během prvních týdnů a měsíců po vysazení léčby (12, 16).

Antipsychotika první generace (A1G)

Obecně lze říci, že incizivní A1G jsou účinná a spolehlivá v redukci pozitivních příznaků. Sedativní

A1G lze užít tam, kde očekáváme tlumící, pacifikující efekt.

A1G téměř vůbec nekorigují depresivní příznaky schizofrenie. Korekce negativních příznaků a vliv na kognitivní funkce je stále předmětem diskuze. Jedná se o otázku dávky a relace. V metodologicky dobře vedených studiích srovnávajících úpravu kognitivních funkcí při léčbě A1G a A2G se ukazuje jen velmi malý rozdíl ve prospěch A2G (8, 13).

Tabulka 1. Přehled nejdůležitějších A1G

Generický název	Obchodní název	Denní dávka (mg)
sedativní antipsychotika		
chlorpromazin (tbl., inj.)	Plegomazin	25–800
levomepromazin (tbl., inj.)	Tisercin	12,5–600
chlorprothixen (tbl.)	Chlorprothixen	15–600
zuclopentixol (tbl., inj.)	Cisordinol	6–40
	Cisordinol depot	40 (1x/3–4 týdny)
	Cisordinol Acutard	100 (1x/2–3 dny)
incizivní antipsychotika		
flufenazin	Moditen depot	25 (1x/3–4 týdny)
haloperidol (tbl., inj., gtt.)	Haloperidol	0,5–10 (výjimečně více)
	Haloperidol-Decanoát	50–300 za měsíc

Tabulka 2. Přehled nejdůležitějších A2G

Generický název	obchodní název	Denní dávka (mg)
amisulprid (tbl., cps., drg.)	Solian	200–800
aripirazol (tbl.)	Abilify	15–30
klozapin (tbl.)	Leponex	100–900
olanzapin (tbl., inj.)	Zyprexa	5–20
quetiapin (tbl.)	Seroquel	300–700
risperidon (tbl. gtt. depotní inj.)	Risperdal/Rispen	2–6
	Risperdal Consta	25/37,5/50/1x za 14 dní
sulpirid	Dogmatil/Prosulpin	50–800
ziprasidon (tbl inj.)	Zeldox	40–160
zotepin (tbl.)	Zoleptil	75–300

Terapeutické okno A1G je velmi úzké (2). Antipsychotika 1. generace a jejich dávkování uvádí tabulka 1.

K udržovací léčbě se doporučují antipsychotika druhé generace (A2G), a to vzhledem k jejich nízkému potenciálu vyvolávat nežádoucí extrapyramidové příznaky, zejména tardivní (dystonie, dyskineze) a schopnosti částečně redukovat negativní psychotickou symptomatologii (20). Klopazin je účinný i u farmakorezistentních pacientů. Na druhé straně mohou antipsychotika druhé generace vyvolávat poruchy glycidového nebo lipidového metabolismu, vzestup hmotnosti nebo poruchy srdečního rytmu (14, 27). Přehled nejdůležitějších antipsychotik druhé generace a jejich dávkování uvádí tabulka 2.

Dlouhodobé podávání antipsychotik (nežádoucí účinky A2G)

Antipsychotika druhé generace mají nižší potenciál k vyvolání extrapyramidové symptomatologie, působí méně sedativně a částečně zlepšují kognitivní funkce (2, 3). Proto byla a doposud jsou preferována pro dlouhodobou léčbu, neboť se předpokládá, že mohou přispívat k vyšší compliance a k lepší prognóze onemocnění. Pozitivní ovlivnění compliance zatím nebylo prokázáno. Z hlediska dlouhodobého podávání A2G je nevýhodou zejména zvyšování hmotnosti a zvyšování rizika diabetu mellitu 2. typu (6, 27).

Mezi další limitující faktory A2G patří zejména: metabolické změny, případné zvýšení sérové hladiny prolaktinu, ovlivnění srdeční činnosti a zvýšení rizika kardiovaskulárního onemocnění (13, 18).

Rizikovitost jednotlivých A2G z pohledu metabolického uvádí tabulka 3. V dalších tabulkách (tabulky 4 a 5) jsou udány parametry, které je vhodné sledovat při léčbě A2G, a rovněž vhodné intervaly pro kontroly jednotlivých laboratorních a fyzikálních hodnot u pacientů léčených A2G. Na druhou stranu tato doporučení nejsou závazná a je potřeba přizpůsobit je individuálnímu stavu a potřebám pacienta. Důležité je zhodnotit míru rizika při užití zvoleného farmaka oproti jeho podílu na úpravě psychického stavu.

Compliance, adherence

Compliance je zásadním faktorem pro léčbu schizofrenie. Jedinou ověřenou účinnou léčbou akutní, profylaktické a i udržovací fáze je podávání antipsychotik. Užívání doporučené medikace je hlavním faktorem, který ovlivňuje riziko relapsu a tím i počet rehospitalizací (11). Neužívání doporučené medikace se na příčinách rehospitalizací podílí 50%, naopak tomu neúčinnost léku pouze 26%, komorbidní abúzus 10% a životní stres 8%. Noncompliance koreluje s frekvencí hospitalizací a je zaznamenána až u 92% často hospitalizovaných (7, 11).

Tabulka 3. Hodnocení antipsychotik z hlediska metabolické rizikovosti

Antipsychotikum	Růst hmotnosti	Riziko diabetu	Zhoršení lipidového profilu
klopazin	+++	+	+
olanzapin	+++	+	+
risperidon	++	R	+
quetiapin	++	R	R
zotepin	++	R	R
amisulprid	+	0	0
ziprasidon	+/-	0	0
aripiprazol	+/-	0	0

Tabulka 4. Sledované metabolické parametry při léčbě A2G

Parametr	Patologické hodnoty
Body Mass Index (BMI)	25,0–29,9 – nadváha
	> = 30,0 obezita
obvod pasu	> = 88 cm u žen – obezita
	> = 100 cm u mužů – obezita
krevní tlak	> = 140/90 mm Hg – hypertenze
glykemie	5,55–6,9 mmol/l – prediabetes
	> = 7,0 mmol/l – diabetes
lipidový profil	
triacylglyceroly	> 1,9 mmol/l
celkový cholesterol	> 5,2 mmol/l
HDL-cholesterol	< 0,9 mmol/l
LDL-cholesterol	> 3,4 mmol/l

podle 6

Tabulka 5. Monitorování laboratorních parametrů u pacientů léčených A2G

	Před nasazením	Za 4 týdny	Za 8 týdnů	Za 12 týdnů	Každé 3 měsíce	Ročně	Každých 5 let
osobní/rodinná anamnéza	x				x		
BMI	x	x	x	x	x		
obvod pasu	x					x	
glykemie	x			x			
lipidový profil	x			x			x

upraveno podle Meltzer, 2001

Ani v dnešní době nemáme k dispozici jednoznačně úspěšný terapeutický program, který by zvyšoval compliance. Řadu let byl zmiňován předpoklad vyšší compliance při užití antipsychotik 2. generace, která vyvolávají prokazatelně méně nežádoucích motorických a psychických reakcí (akathizie, mentální dysforie) (14). Závěry posledních sledování však nejsou jednoznačné a neprokazují, že by adherence při užití antipsychotik 2. generace byla signifikantně vyšší (12, 13, 14, 16). Na druhé straně nihilismus není na místě. Pokud je to možné, je vhodné vybrat spolu s pacientem lék (A2G nebo A1G) i formu, které mu vyhovují. Optimální dávka by měla být dobře tolerována, a pokud to farmakokinetické parametry dovolují, tak podávána jednou denně.

Je důležité si uvědomit, že noncompliance může být ovlivněna onemocněním samotným (imperativní sluchové halucinace, absence náhledu), poruchou kognitivních funkcí, které brání pacientovi pochopit nutnost medikace, nebo může být důsledkem obranných mechanismů, které vedou k popření nemoci, a brání tak ztrátě vlastní sebeúcty (7, 18).

Podávání depotních preparátů je jednou z možností, jak adherenci k léčbě zvýšit. Depotní medikace je určena pro jasně vymezenou skupinu populace, nesporná je však redukce relapsů až trojnásobně a preference některými pacienty (4, 11). Depotní formy antipsychotik byly zmíněny výše. Slibným se jeví zatím jediné depotní A2G (Risperdal Consta). V recentních krátkodobých a střednědobých stu-

diích byla prokázána jeho bezpečnost a účinnost. Pro hodnocení jeho účinnosti v prevenci relapsu je potřeba dlouhodobějších sledování (5, 23).

Rehabilitace a psychoterapie

Rehabilitace by měla vést alespoň k částečnému navrácení schopností pacienta, které byly jeho onemocněním narušeny nebo sníženy, a tím mu ztížily, nebo dokonce znemožnily plnohodnotně se zapojit do běžného života. Specificky je zaměřena na nácvik sociálních dovedností a sociálních vztahů, vedoucích k postupnému návratu do rodinného a společenského dění. K tomuto jsou využívány především denní kliniky (stacionáře), psychosociální centra, socioterapeutické kluby, svépomocné skupiny nemocných a jejich příbuzných. Snahou všech uvedených zařízení je pomoci nemocnému převzít část odpovědnosti za svůj stav, aktivně se zúčastnit léčení. Přitom nelze ztrácet ze zřetele osobnost pacienta a je třeba respektovat jeho úsilí zvládat svou nemoc. Nabízené služby tzv. komunitní péče reflektují na potřeby klientů společensky trávit svůj čas. K zbavení se ubíjející sociální izolace přispívají i formy pracovní a činnosti rehabilitace (arteterapie, muzikoterapie, kinezioterapie atd.)

V terapii schizofrenních poruch bylo zkoušeno mnoho psychoterapeutických směrů a postupů. Důraz je kladen především na to, aby pacient byl edukován o povaze svého onemocnění, o metodách a technikách léčby, o průběhu a úskalích psychózy, o vedlejších účincích psychofarmaka, o možných

následcích po prodělané chorobě. Do edukačního procesu je nutno zapojit i příbuzné, event. osoby z okolí pacienta, neboť interakce uvnitř rodiny a rodinné klima mohou dost výrazně ovlivňovat průběh psychotické poruchy. Jedná se v podstatě o kognitivně-behaviorální přístup, při jehož použití bylo dosaženo nejlepších výsledků (3, 5, 25). Při aplikaci tohoto přístupu je však nutno respektovat některá specifika, která psychóza sama přináší. Následující přehled uvádí nejdůležitější limity psychoterapie u schizofrenních poruch:

- nedostatečný náhled nemoci
- malá nebo žádná motivace k léčbě
- nutnost ovlivnění i rodinného prostředí
- nutnost užívání psychofarmak
- případné vedlejší účinky psychofarmak
- špatná compliance (40 % pacientů farmaka ne-užívá)
- občasné psychotické ataky s event. nutností hospitalizace
- kognitivní deficit pacientů nebo rodinných příslušníků.

Ústředním motivem psychoterapeutických snah je podpora pacienta ve vědomí, že není pasivní obětí příznaků psychózy, nýbrž že se jim může účinně bránit a vítězit.

Péče o pacienta se schizofrenií by měla být vysoce individualizována, zaměřená k postupnému dosažení dobře definovaných cílů (22). Společně s psychiatrem by se na její přípravě měli podílet i dal-

ší členové terapeutického týmu: psychologové, sestry, sociální pracovníci, pracovní terapeuti a další.

Řada autorů vidí jako nejúspěšnější léčbu psychóz kombinaci včasné psychofarmakologické léčby a následné péče rehabilitační (3, 9, 10). Při ní se hodnotí jako rozhodující komunikace terapeuta, pacienta a jeho rodiny, přičemž byl jednoznačně prokázán vysoce pozitivní vliv rodinné intervence na počet relapsů schizofrenního onemocnění (21).

Závěr

Dobře vedená terapie dává pacientovi šanci žít kvalitní život, mnohdy produktivní a cenný pro ostatní. Špatně vedená terapie pomáhá onemocnění chronifikovat.

Budoucnost pravděpodobně přinese některé nové postupy v oblasti farmakoterapie, lepší ovlivnění zanedbaných dimenzí psychózy, jakými jsou kognitivní chátrání a negativní symptomatologie. Nicméně obecný princip léčebného postupu, který brání následkům choroby na všech úrovních, od sociální a psychologické až molekulární, lze považovat za trvalé východisko terapie.

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Psychiatrická klinika, FN a LF UP, Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: klaralat@centrum.cz

Literatura

1. Almond S, Knapp M, Francois C, Tuomi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry*, 2004; 184: 346–351.
2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington, D.C., APA 1997.
3. Awas AG, Hogan TP. Subjective response to neuroleptics and quality of life: implication for treatment outcome. *Acta Psychiatr Scand.*, 1994; 89, Suppl. 380: 27–32.
4. Bouček J, Pidman V. Psychofarmaka v medicíně. Grada Publishing 2004, 286 s.
5. Fleischacker WW, Eerdekens M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiat*, 2003; 64 (10): 1250–1257.
6. Henderson DC. Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis, and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiat* 2001;62 (suppl): 10–14.
7. Jarolímeck M. Psychoterapie (vycházející z KBT) u schizofrenních poruch. *Psychiatrie*, 2004; Suppl. 4: 9–10.
8. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RRJ, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drug on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psych* 2004; 161: 985–995.
9. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia. *J Clin Psychiat*, 2003; 8: 1308–1315.
10. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. 2. doplněné a opravené vydání. Praha, Tisig 2004.
11. Hughes I, et al. Compliance with antipsychotic medication: From theory to practice. *J Mental Health*, 1999; 5: 473–489.
12. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correl C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiat*, 2003; 7: 1209–22.

13. Leucht S, Wahlbeck K, Haman J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2001; 361: 1581–1589.
14. Lieberman JA, Stroups TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. med.* 2005; 353: 1209–23.
15. Liezeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 25–32.
16. Mc Evoy, et al. The Expert consensus Guideline Series: treatment of schizophrenia. *J Clin psychiatry* 1999; 60(Suppl 11): 80.
17. Mc Glashan TH. A selective review of recent North American long-term follow up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*, 1998, 24: 75–85.
18. Meltzer HY. Putting metabolic side effects into perspective: risks versus benefits of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiat* 2001; 62 (Suppl 27): 35–39.
19. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (Suppl 27): 27–34.
20. Mohr, P. Terapie farmakorezistentní schizofrenie. *Psychiatrie*, 2003; 7, Suppl. 1: 28–30.
21. Motlová L, Dragomirecká E, Španiel F et al. Vliv rodinné psychoedukace u schizofrenie na kvalitu života pacientů a jejich příbuzných. *Psychiatrie*, 2002; 6 (Suppl. 4): 46–49.
22. Motlová L, Koukolík F. Schizofrenie neurobiologie, klinický obraz, terapie. Galén, 2004
23. Nadeem BH, Chouinard G, Howard MC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004; 14:87–92.
24. Peuskens J. Risperidon in the treatment of the patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicentre, double-blind, parallel group study versus haloperidol. *Br J Psychia*. 1995; 166: 712–26.
25. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha, Academia Medica Pragensis 2004, 450.
26. Shiloh R, Nutt D, Wezman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy. London, Martin Dunitz 2000.
27. Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Triton 2004.