

DÁVKOVÁNÍ ANTIPSYCHOTIK V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE

MUDr. Sylva Racková, MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

Schizofrenie je závažné onemocnění s počátkem zejména v dospívajícím a mladším dospělém věku, ve vysokém procentu s chronickým průběhem. V léčbě je nezbytná dlouhodobá antipsychotická medikace jak ke zvládnutí akutní fáze, tak i v profylaxi dalšího relapsu onemocnění. Při léčbě AP je riziko rozvoje řady nežádoucích účinků, které mají dopad na akutní i dlouhodobou compliance v léčbě. Jednou z možností prevence rozvoje nežádoucích účinků je i správně zvolené dávkování těchto preparátů. Přehledu faktorů, kterým je důležité věnovat pozornost při zvolené dávce AP, je věnován tento článek.

Klíčová slova: antipsychotika, schizofrenie, dávkování, D2 okupance, compliance, nežádoucí účinky.

DOSING OF ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a serious disorder with the beginning especially in the adolescent and early adult ages. There is a high percentage of chronic course in this disorder. Long-term antipsychotic medication is necessary in the treatment, first in the treatment of acute state and then in the prophylaxis of relapses. During the treatment of antipsychotics is the risk of development of adverse events, which has an influence on acute and long-term compliance. One of the possibilities of prevention of development of adverse events is an adequate dosage of this medication. The survey of factors, which are necessary to pay attention for choosing of the dose of antipsychotics, is presented in this article.

Key words: antipsychotics, schizophrenia, dosage, D2 occupancy, compliance, adverse events.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 6: 268–271

Schizofrenie je závažné onemocnění postihující přibližně 1 % populace s počátkem ve většině případů v období dospívání nebo mladém dospělém věku. V léčbě schizofrenie je nezbytná dlouhodobá antipsychotická medikace, a to jak ke zvládnutí akutního stavu, tak i v profylaktické fázi léčby jako prevence relapsu onemocnění.

Cíl léčby antipsychotiky

Cílem antipsychotické medikace je maximální ovlivnění symptomů schizofrenního onemocnění (vliv na pozitivní, negativní příznaky, afektivitu a kognitivní deficit) při minimálním výskytu nežádoucích účinků (NÚ). Efektivní léčba zvyšuje pravděpodobnost, že pacient zůstane práceschopným, minimalizuje narušení jeho sociálního fungování a pacient lépe spolupracuje v další léčbě. Dále snižujeme riziko jeho stigmatizace, která je dána faktem schizofrenního onemocnění, přítomností nežádoucích reakcí na antipsychotickou medikaci a mírou přetrvávajících psychotických příznaků.

Compliance v léčbě schizofrenie a rizika relapsu

Noncompliance v léčbě schizofrenie je velmi vysoká a zvyšuje se ještě i v dalších letech léčby tohoto onemocnění. V prvním roce léčby je popisována incidence nespokupace ve 48 % a ve druhém roce již v 74 % případů (2). Tato nespokupace během léčby je spojena s vysokým rizikem relapsu schizofrenního onemocnění. V 5letém sledování byl popsán téměř pětikrát vyšší výskyt relapsů schizo-

frenie u pacientů, kteří neužívali antipsychotickou medikaci, ve srovnání s pacienty, kteří tuto medikaci užívali kontinuálně (15). Při optimálně dodržované léčbě je předpokládána frekvence relapsů za rok 15 % oproti realitě, kde se pohybuje tato frekvence mezi 40–50 % (13).

Faktory ovlivňující noncompliance

Noncompliance v léčbě schizofrenie je ovlivňována řadou faktorů. Rizikové faktory, které mají negativní vliv na spolupráci v léčbě onemocnění, můžeme rozdělit do několika základních skupin.

První skupina obsahuje rizikové faktory ze strany pacienta, kam patří závažnost psychopatologie na počátku onemocnění, anosognosie, přesvědčení pacienta o zdraví, eventuálně o absenci choroby. Z dalších faktorů to je abúzus návykových látek a samozřejmě i sociální zázemí pacienta.

Další skupina se týká negativního ovlivnění spolupráce ze strany lékaře nebo ostatního personálu. Je nutné zdůraznit důležitost vztahu lékaře a pacienta, vztahu pacienta i ostatního personálu, komunikace mezi nimi. Nelze zde opomenout okolnosti přijetí a hospitalizace. Dlouhodobě všeobecně hůře a méně spolupracují pacienti, kteří s hospitalizací nesouhlasí, jsou přijímáni bez svého souhlasu, eventuálně se svým souhlasem, ale na silný nátlak okolí.

Poslední skupina faktorů se týká medikace. Za jakých okolností a v jaké formě byla pacientovi medikace aplikována, zda pacient s aplikací vůbec souhlasil, zda se u pacienta rozvinuly nežádoucí účinky (4). Obecně největší negativní dopad na compliance v léčbě mají ty nežádoucí účinky, které jsou pacientem subjektivně negativně vnímány. Je to zejména iniciální dysforická reakce (IDR) a sub-

Tabulka 1. Rizikové faktory noncompliance v léčbě schizofrenie

Skupiny rizikových faktorů	Charakteristika
Ze strany pacienta	charakter onemocnění anosognosie abúzus návykových látek sociální zázemí
Ze strany lékaře a ostatního personálu	vztah lékaře a pacienta vztah pacienta s ostatním personálem komunikace okolnosti přijetí a hospitalizace
Ze strany medikace	okolnosti a způsob aplikace přítomnost nežádoucích účinků subjektivní nežádoucí účinky

Tabulka 2. Faktory ovlivňující dávkování – srovnání studie versus realita

Studie	Realita
nižší věk první ataka schizofrenie nosognozie schopnost podepsat informovaný souhlas	vyšší věk chroničtí pacienti anosognozie vyšší riziko noncompliance
pacienti bez somatických a psychiatrických komorbidit	vyšší výskyt somatických a psychiatrických komorbidit
pacienti bez abúzu návykových látek event. závislosti	abúzus návykových látek, závislosti
pacienti bez suicidálního jednání	suicidální jednání neklidní pacienti
pacienti bez ostatní medikace	polyfarmacie

Tabulka 3. Přehled nežádoucích účinků AP medikace způsobených blokádou D2 receptorů

Typ nežádoucích účinků	Charakteristika
extrapyramidový syndrom (EPS)	akutní (dystonie, akatizie, parkinsonismus) pozdní (tardivní dyskinezy)
hyperprolaktinémie	amenorea, nepravidelnost menstruačního cyklu, galaktorea, gynekomastie, sexuální dysfunkce
subjektivní reakce	iniciální dysforická reakce subjektivně vnímaný EPS

ektivní vnímání extrapyramidového syndromu (EPS) (3, 4).

Dávkování antipsychotik (AP) (výsledky vycházející ze studií versus realita)

Dávkování antipsychotické medikace je vždy doporučováno v určitém rozmezí pro určitou diagnostickou skupinu, v tomto případě pro pacienty se schizofrenií. Oficiální doporučené dávkovací rozmezí je dáno farmaceutickou firmou a schvalovacím orgánem příslušného státu. Děje se tak na základě výsledku řady studií, na jejichž podkladě je vysvětlován mechanismus účinku, sledována efektivita léčby, sledován výskyt nežádoucích účinků, srovnávány preparáty s placebem, mezi sebou a řada dalších faktorů.

Farmakokinetika je ovlivněna genetickou výbavou jedinců v populaci. V různých zemích je tedy oficiálně doporučováno různé dávkovací rozmezí. Je stále podstatný rozdíl v doporučovaných dávkách mezi Evropou a Spojenými státy. Používaná dávka závisí také na dosavadní zkušenosti v daném zdravotnickém zařízení a zkušenostech lékaře.

Oficiálně doporučené dávky antipsychotik jsou stanovovány na základě řady studií. Je však důležité si uvědomit, že existuje řada rozdílů v populaci pacientů, kteří jsou zařazováni do studií, a mezi populací pacientů, se kterými se běžně ve své klinické praxi setkáváme. V tabulce 2 je uveden stručný přehled rozdílů těchto dvou patientských skupin.

Veškeré výše uvedené faktory výrazně ovlivňují i dávkování antipsychotické medikace u konkrétního jedince. Ve své praxi se výrazně častěji setkáváme s pacienty s opakovanými atakami, nespolupracujícími, neklidnými. U těchto pacientů je dávkování v naprosté většině případů antipsychotik (AP) vyšší.

Zcela chybí jakékoli údaje u polyfarmacie. Nevíme, jaký vliv má na pacienta současné užívání více druhů medikace, více tablet. Jaký vliv mohou mít lékové interakce více typů farmak podávaných zároveň.

Dále nemáme k dispozici údaje u pacientů s dalšími komorbiditami, ať už somatickými, tak i psychiatrickými. Řada onemocnění z těchto dvou skupin znemožňuje zařazení pacienta do studie. Z velmi častých psychiatrických komorbidit se jedná zejména o abúzus návykových látek. Jakákoli závislost (s výjimkou kouření) je vylučovacím kritériem z jakékoli studie.

Mechanismus účinku antipsychotik a nežádoucí účinky AP – přehled

Pokud chceme určit optimální dávkování antipsychotik v léčbě schizofrenie, je nezbytné vycházet z jejich mechanismu účinku, kterým je vysvětlován antipsychotický efekt a výskyt řady nežádoucích účinků.

Antipsychotický efekt je jednak vysvětlován blokádou D2 receptorů, které je dále věnována pozornost v tomto článku. Mezi dalšími faktory je nutné zmínit vliv i ostatních neurotransmiterových systémů, ovlivnění ostatních receptorů antipsychotiky a samozřejmě neuroplastický vliv (účinek) této medikace. Dále se budeme zabývat dosud jediným konzistentně uplatňovaným mechanismem účinku – D2 okupací.

Za hlavní mechanismus antipsychotického efektu u AP je považována blokáda D2 receptorů. Procento obsazenosti D2 receptorů je rozhodující pro odpověď na léčbu (tzn. na ovlivnění psychotické symptomatiky) – tzv. antipsychotický práh.

Dále je však D2 okupace zodpovědná i za výskyt řady nežádoucích účinků (NÚ). Mezi nejdůležitější NÚ způsobené blokádou D2 receptorů

Tabulka 4. Míra D2 okupance a výskyt nežádoucích účinků

Typ nežádoucích účinků	Míra D2 okupance (%)
extrapyramidový syndrom	nad 78 %
akatie	nad 81 %
hyperprolaktinémie	nad 72 %
iniciální dysforická reakce	nad 70 %

patří výskyt extrapyramidového syndromu (EPS) (akutní – dystonie, akatie, parkinsonismus, pozdní – tardivní dyskinezy), dále elevace hladin prolaktinu s následnými důsledky, jako jsou sexuální dysfunkce, amenorea, galaktorea, gynekomastie... a subjektivní reakce na léčbu AP (subjektivně vnímaný EPS, iniciální dysforická reakce (IDR), která je také někdy označována jako neuroleptická deprese).

D2 okupance a odpověď na AP medikaci

Veškerá AP blokují D2 receptory, tato blokáda je rozhodující pro jejich antipsychotický efekt. Ve většině případů dávka antipsychotika koreluje s jeho afinitou k D2 receptorům. Míra D2 okupance má vliv na odpověď na léčbu a dále na výskyt NÚ. D2 okupance predikuje odpověď na AP. Nesouvisí s věkem, pohlavím, intenzitou příznaků při počátečním (vstupním) vyšetření (7, 11).

Je předpokládána souvislost mezi responzí na AP medikaci a počáteční D2 okupací při nasazení AP. U pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří byli léčeni nízkými dávkami haloperidolu (1,0–2,5 mg/den), byla popsána signifikantně vyšší D2 okupance u respondérů (73%) ve srovnání se skupinou nonrespondérů s okupací 60% (11).

Za D2 okupací dostačující pro dosažení klinické odpovědi je považována okupance 65%. Dostatečné D2 okupance je dosaženo již v řádově hodinách po podání počátečních dávek AP medikace, nicméně odpověď na léčbu se rozvíjí až ve dnech. Po vysazení AP medikace dochází k relapsu schizofrenie v rozmezí týdnů až měsíců. Z těchto důvodů se předpokládá, že D2 blokáda způsobuje další kaskádu dlouhodobějších změn, jako jsou změny v aktivitě enzymatických systémů, genové exprese, metabolismu.

Dostatečná dávka AP medikace (haloperidol) při první atace schizofrenie je v rozmezí 2–3 mg, kdy je dosaženo D2 okupance 65–70% (11). Jen málo studií užívalo v léčbě první ataky schizofrenie nízké dávky AP, v těchto studiích bylo za optimální považováno rozmezí 1–4 mg (14) a 2–5 mg haloperidolu (1). Dostatečné okupanci (tzn. nad 65%) odpovídají např. dávky: olanzapin 10 mg (D2 okupance 73%), 15 mg 75%, 20 mg 76%, risperidon 2–6 mg (66–80%) (10, 12).

Tabulka 5. Disociační rychlost jednotlivých AP

Antipsychotikum	Disociační konstanta (k off/min.)	Disociační čas (t 1/2)
quetiapin	3,013	méně než 30 sekund
klozapin	1,386	30 sekund
amisulprid	0,730	méně než 60 sekund
olanzapin	0,039	17 minut
sertindol	0,014	49 minut
haloperidol	0,017	42 minut
chlorpromazin	0,022	36 minut

D2 okupance a výskyt NÚ

Míra obsazenosti D2 receptorů má kromě antipsychotického efektu vliv na vznik NÚ.

U pacientů s výskytem EPS je popisována signifikantně vyšší D2 okupance než u pacientů bez výskytu těchto NÚ. Studie zkoumající vztah D2 okupance a výskytu EPS popisují výrazně vyšší riziko výskytu těchto NÚ při D2 okupaci nad 78% (akatie 81%), u pacientů s D2 okupací pod 78% nebyl popsán výskyt EPS (11).

Míra D2 okupance dále predikuje výskyt hyperprolaktinémie. Pokud je D2 okupance nižší než 72%, je riziko výskytu hyperprolaktinémie v 15%, při D2 okupaci nad 72% je výskyt hyperprolaktinémie udáván v 86% (8, 11).

Dysforie (výskyt subjektivní reakce, IDR, ND, depresogenní účinek AP...) – jedná se o pacientem subjektivně nepříjemně vnímanou změnu v oblasti schopnosti vnímání a prožívání emocí, myšlení, soustředění, bdělosti. Pacient tyto změny přisuzuje vlivu antipsychotické medikace. K jejímu rozvoji dochází již v prvních hodinách (do 48 hod.) po podání prvních dávek AP medikace (17).

Výskyt dysforické reakce přímo koreluje s D2 okupací ve striatu. Za ještě bezpečnou striatální D2 okupací ohledně rozvoje dysforie je popisována okupance v rozmezí 60–70%, respektive D2 obsazenost nižší než 70% (5, 6, 16, 17).

Proč jsou atypická antipsychotika atypická?

Atypická antipsychotika (AAP) mají popisovaný nižší výskyt NÚ při zachovaném dostatečném antipsychotickém efektu. Některá z AAP (např. klozapin, quetiapin) mají však nízkou D2 okupanci při zachovaném působení na psychotickou symptomatiku. Tyto preparáty vykazovaly výrazně vyšší D2 okupanci krátce po podání, výrazně nižší s časovým odstupem několika hodin. Tato fakta vedla k řadě zkoumání a snahám tuto situaci objasnit.

Minimálně stejná antipsychotická účinnost při nižší D2 okupaci je vysvětlována tzv. vyšší disociační rychlostí u některých preparátů, tzn. dobou, kterou

AAP stráví na receptoru. Čím je tato doba kratší, tím je nižší riziko rozvoje NÚ. Pro antipsychotický efekt je však i krátkodobá D2 okupance dostačující (9).

Dále je předpokládán vliv i ostatních receptorových systémů a jejich vzájemná interakce (7, 9).

Závěr

AP medikace je nezbytná v léčbě schizofrenie jak v ovlivnění psychotických příznaků, tak i v profylaxi další fáze tohoto závažného onemocnění.

Klíčovým bodem léčby je spolupráce pacienta a jeho ochota AP užívat. Tato ochota spolupracovat ve psychofarmakoterapii je dána jednak účinkem medikace na klinické příznaky (pozitivní, negativní...), typem pacienta, okolnostmi hospitalizace a tím, jak pacient léčbu AP snáší, tzn. zda se u něho rozvinou NÚ.

Pokud se pokusíme shrnout obecná praktická doporučení ohledně dávkování AP medikace v léčbě schizofrenie, **je důležitý typ užití AP medikace a zejména její dávka.** Efekt léčby i rozvoj NÚ závisí na dostatečné D2 okupaci. Konvenční AP bývají častěji spojena s vyšším rizikem rozvoje NÚ než atypická. Rovněž užívání vyšších dávek AP je spojeno s vyšším rizikem rozvoje NÚ a následnou nespokojeností pacienta.

U pacientů s první atakou schizofrenie jsou doporučovány nižší dávky než u pacientů chronických a „prolétčených“ AP. Tito pacienti jsou výrazně citlivější na dávku medikace a je u nich vyšší výskyt NÚ. Řada klinických studií předpokládá, že pacienti, kteří byli již v minulosti léčeni antipsychotiky, potřebují v dalších atakách onemocnění vyšší dávky než v epizodě první. Tito pacienti dosahují nižší D2 okupance při srovnatelné dávce AP.

Dalším důležitým bodem je léčba neklidných a nespokojených pacientů. U těchto pacientů je častěji podávána vyšší dávka AP medikace a většinou injekční formou. Aplikace je spojena s vyšším rizikem rozvoje nepříjemně subjektivně vnímaných NÚ na AP medikaci (EPS, IDR) již i po první dávce, což dále vede ke zhoršení spolupráce pacienta a následně k opětnému použití vyšších dávek AP. Je možné, že si tímto způsobem můžeme zčásti sami

„vyrábět“ noncompliantní pacienty s horší responzí na léčbu a následně i horší prognózou. U těchto neklidných pacientů anebo u pacientů s rizikem rozvoje EPS je důležité zvážit aplikaci spíše nižších dávek AP. Další možností je upřednostnění aplikace atypických AP, event. bazálních. Chceme-li ovlivnit neklid a snížit riziko D2 nežádoucích účinků, je třeba **více využívat benzodiazepiny**, u kterých nelze opomenout veškerá rizika spojená s použitím těchto preparátů.

V neposlední řadě nelze zcela opominout i nefarmakologické faktory psychofarmakoterapie, jako je násilná aplikace medikace bez souhlasu pacienta, jeho nedobrovolná hospitalizace, užití řady omezujících prostředků a nedostatečný terapeutický vztah s lékařem a ostatním personálem.

Naším ideálním cílem v AP medikaci je dosažení maximálního efektu na psychotickou symptomatiku s minimem NÚ. Vzhledem k výše uvedeným výsledkům je za optimální léčebnou strategii zejména u prvních epizod schizofrenie považována dávka AP, která vede k D2 okupanci v rozmezí 65–70%.

MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN a LF UK
Alej svobody 80, 301 00 Plzeň
e-mail: rackova@fnplzen.cz

Literatura

1. Ahnag-Wong J, Zipursky RB, Beiser M, Bean G. Optimal haloperidol dosage for first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*, 1999; 44: 164–167.
2. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 1990; 41: 1203–1211.
3. Garcia-Cabeza I, Gómez JC, Sakristán JA, Edgell E, Chavez MG. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry*, 2001; 1: 7–14.
4. Gerlach J. Improving Outcome in Schizophrenia: The Potential Importance of EPS and Neuroleptic Dysphoria. *Ann Clin Psychiatry*, 2002; 14 (1): 47–57.
5. Haan L, Lavalaye J, Bruggen M, Nimwegen L, Booij J, Amelsvoort T, Linszen D. Subjective Experience and Dopamine D2 Receptor Occupancy in Patients Treated With Antipsychotics: Clinical Implications. *Can J Psychiatry*, 2004; 49: 290–296.
6. Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PMAJ, Booij J. Subjective Experience and Striatal Dopamine D2 Receptor Occupancy in Patients with Schizophrenia Stabilized by Olanzapine or Risperidone. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1019–1020.
7. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003; 27: 1081–1090.
8. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased Dopamine D2 Receptor Occupancy and Elevated Prolactin Level Associated With Addition of Haloperidole to Clozapine. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 311–314.
9. Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 360–369.
10. Kapur S, Zipursky RB, Remington B. Clinical and Theoretical Implications of 5-HT₂ and D2 Receptor Occupancy of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 286–293.
11. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 514–520.
12. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S. 5-HT₂ and D2 Receptor Occupancy of Olanzapine in Schizophrenia: A PET Investigation. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 921–928.
13. Kissling W, Leucht S. Results of treatment of schizophrenia: Is the glass half full or half empty? *Int Clin Psychopharmacology*, 1999; 14 (Suppl 3): S11–S14.
14. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: a controlled study of neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 739–745.
15. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 241–247.
16. Voruganti L, Awad AG. Is Neuroleptic Dysphoria a Variant of Drug-Induced Extrapyramidal Side Effects? *Can J Psychiatry*, 2004; 49: 285–289.
17. Voruganti L, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology*, 2004; 171 (2): 121–132.
18. Zisook S, McAdams L, Kuck J, Hartus J, Bailey A, Patterson TL, Judd LL, Jeste DV. Depressive Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1736–1743.