

Kombinace antipsychotik a jejich postavení v léčbě schizofrenie

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D., PhDr. Hana Příkrylová-Kučerová, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Kombinace antipsychotik v léčbě schizofrenie, zejména její farmakorezistentní formy, patří mezi běžnou klinickou praxi v psychiatrii. Uplatňuje se zejména u pacientů, kteří nemají dostatečný užitek z monoterapie antipsychotiky včetně klozapinu, případně klozapin nemohou užívat pro jeho nežádoucí účinky či svoji neochotu podřídit se režimu, který medikace klozapinem vyžaduje.

Klíčová slova: antipsychotika, kombinace, schizofrenie.

The combination of antipsychotics in the treatment of schizophrenia

Use of combined antipsychotics for patients with treatment resistant schizophrenia is common practice in psychiatry. For patients who have not responded to non-clozapine monotherapy, and are unable to use or unresponsive to clozapine, combination therapy with other antipsychotics is another alternative.

Key words: antipsychotics, combination, schizophrenia.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(1): 15–17

Kombinace antipsychotik v léčbě schizofrenie, zejména její farmakorezistentní formy, patří mezi běžnou klinickou praxi v psychiatrii. Léčba farmakorezistentní schizofrenie není snadná a je spojena s vysokou morbiditou. Klozapin je již více než 20 let považován za nejúčinnější antipsychotikum v léčbě farmakorezistentní schizofrenie. V multicentrické Kaneově studii z roku 1988 klozapin prokázal vyšší účinnost oproti haloperidolu u farmakorezistentních pacientů se schizofrenií. Farmakorezistence byla definována nejméně třemi neúspěšnými terapeutickými pokusy v průběhu předchozích tří let, a to alespoň dvěma antipsychotiky z odlišných chemických skupin v dávce odpovídající minimálně 1 000 mg chlorpromazinových ekvivalentů denně podávaných po dobu šesti týdnů (1). V roce 1999 Wahlbeck publikoval ve své metaanalýze zjištění, že klozapin je účinnější oproti klasickým antipsychotikům v redukci schizofrenních příznaků, a to jak u farmakorezistentní, tak i nefarmakorezistentní schizofrenie (2). Další metaanalýza z roku 2003 potvrdila výsadní postavení klozapinu i oproti antipsychotikům druhé generace (amisulprid, risperidon a olanzapin) (3). V klinické praxi širokému používání klozapinu však brání profil jeho nežádoucích účinků, mezi které patří agranulocytóza, leukopenie, paralytický ileus, proepileptogenní působení, myokarditida, kardiomyopatie a metabolický syndrom. Také potřeba pravidelné monitorace krevního obrazu (jednou týdně po dobu 18 týdnů po nasazení, poté jednou měsíčně) brání jeho širšímu uplatnění v klinické praxi (4). Pro pacienty, kteří buď nemají profit z léčby jinými antipsychotiky nežli klozapinem, nebo klozapin nemohou z různých důvodů užívat (nežádoucí účinky, nízká terapeutická odezva,

neochota podrobovat se krevním odběrům), je další léčebnou možností kombinace antipsychotik. Oproti těmto dlouhodobě přijímaným poznatkům se klozapin jeví v pozitivním světle ve vztahu k mortalitě u schizofrenie, jak vyplývá z recentní práce Tiihonen a spolupracovníků. Klozapin byl totiž spojen s nejnižším rizikem úmrtnosti u schizofrenie ve srovnání s ostatními antipsychotiky (5).

Teoretické zdůvodnění užitku kombinace antipsychotik v léčbě schizofrenie

Existuje řada hypotéz vysvětlujících výhody kombinační léčby antipsychotiky. Kombinace antipsychotik může vést k optimální obsazenosti dopaminových D_2 receptorů u farmakorefrakterních pacientů. Užití nižších denních dávek antipsychotik také snižuje riziko objevení se nežádoucích účinků. Kombinační léčba vede k obsazenosti většího počtu receptorů a tím pravděpodobně k prolomení farmakorezistence (6).

Zvýšení blokády dopaminových D_2 receptorů risperidonom nebo amisulpridem u pacientů léčených olanzapinem nebo quetiapinem, kteří mají naopak nízkou afinitu k D_2 receptorům, a proto mají nízký potenciál vyvolat extrapyramidové příznaky či hyperprolaktinémii, může být podstatné pro vyšší účinnost kombinace těchto antipsychotik oproti jejich užívání v monoterapii. Naopak přidání olanzapinu či quetiapinu k antipsychotikům se silnou afinitou k D_2 receptorům může vést ke snížení extrapyramidových nežádoucích účinků, jelikož můžeme snížit dávku původního antipsychotika při zachování účinnosti. V této souvislosti lze využít afinity quetiapinu k dopaminovým D_2 receptorům více v limbickém nežli striatálním systému

(7). Kombinace aripiprazolu s jinými antipsychotiky může vést prostřednictvím stimulace presynaptických dopaminových D_2 autoreceptorů k jejich desenzibilizaci a tím zvýšení koncentrace endogenního dopaminu, který pozitivně ovlivňuje negativní příznaky schizofrenie (8). Nemá naopak smysl kombinovat antipsychotika se stejným farmakodynamickým profilem, poněvadž současné působení více antipsychotik na určitý typ receptoru nemá aditivní, ale kompetitivní efekt. Receptor je tedy obsazen pouze antipsychotikem s nejsilnější afinitou k danému receptoru.

Vzájemné kombinace antipsychotik kromě klozapinu

V databázi PubMed (www.pubmed.gov) nebyla publikována žádná randomizovaná kontrolovaná studie, pouze otevřené studie a kazuistiky hodnotící účinnost různých kombinací antipsychotik. Sertindol a zotepin nemají žádné údaje týkající se jejich kombinace s jinými antipsychotiky. Popsanou klinickou účinností mají následující kombinace antipsychotik.

Amisulprid a olanzapin: V otevřené retrospektivní studii Lerner popsal zlepšení u čtyř z pěti pacientů, kteří předtím nereagovali na monoterapii antipsychotikem (9). V jiné retrospektivní studii nalezl Zink benefit této kombinace u sedmi pacientů s farmakorezistentní schizofrenií (10). V obou případech se neobjevily žádné závažné nežádoucí účinky.

Olanzapin a risperidon: Tato kombinace vedla k třetinové redukci schizofrenních příznaků u pěti pacientů s farmakorezistentní schizofrenií či schizoafektivní poruchou, u všech pacientů se zmírnily pozitivní příznaky, u jednoho i ne-

gativní (11). Převod z haloperidolu na olanzapin vedl k objevení se agresivního chování u pacientky s chronickou schizofrenií, přidání risperidonu k olanzapinu stav normalizovalo (12). Tato kombinace vedla k objevení se priapismu u muže léčeného pro schizofrenii a obsedantně kompulzivní poruchu. Kombinace risperidonu, olanzapinu a fluvoxaminu vedla k výrazné redukci schizofrenní i obsedantně kompulzivní symptomatiky. Po třech měsících užívání se objevil priapismus, olanzapin byl následně vysazen. Poté byl postupně navrácen při současném podávání terbutalinu a priapismus se již neobjevil. Autoři se domnívají, že priapismus mohl být způsoben potenciací blokády alfa adrenergních receptorů za současného zvýšení hladin obou antipsychotik vlivem fluvoxaminu (13).

Quetiapin a risperidon: Byly publikovány tři kazuistiky. Pacient s chronickou schizofrenií měl závažné tardivní dyskinezy při léčbě risperidonem. Převod na quetiapin výrazně zmírnil tardivní dyskinezy, avšak došlo ke zhoršení pozitivních příznaků schizofrenie. Přidání risperidonu ke quetiapinu vedlo ke konsolidaci klinického stavu bez zhoršení tardivních dyskinez (14). Bozikas popsal výrazné zlepšení klinických příznaků v průběhu jednoho týdne po nasazení této kombinace u pacienta se schizofrenií (15). Podobnou zkušenost prezentoval i Chue u pacienta s chronickou farmakorezistentní schizofrenií, u kterého kombinace risperidonu a quetiapinu vedla k výraznému snížení intenzity sluchových halucinací. I když se později musela dávka risperidonu snížit pro objevení se sexuální dysfunkcí, klinické zlepšení přetrvalo (16).

Amisulprid a quetiapin: Jones popsal kazuistiku mladého muže, u kterého se příznaky schizofrenie upravily při kombinaci amisulpridu a quetiapinu. Později odmítl užívat amisulprid a příznaky se opět vrátili. Po opětovném nasazení amisulpridu vymizely (17). V jiné kazuistice tato kombinace společně s valproátem vedla k objevení se prodloužení QTc intervalu a objevení se poruch srdečního rytmu (ventrikulární ektopie). Po vysazení amisulpridu a snížení dávky quetiapinu na 50 mg pro die se kardiální nález do týdne upravil do normy (18).

Olanzapin a quetiapin: Byla popsána kazuistika ženy s bohatou produktivní psychotickou symptomatologií nereagující na vysoké dávky (30 mg pro die) olanzapinu. Teprve přidání quetiapinu vedlo ke zmírnění schizofrenních příznaků (7). Kombinace olanzapinu, quetiapinu a sertralínu vedla k epileptickému záchvatu u ženy se schizofrenií. Jasná souvislost je však sporná pro předchozí vysazení klonazepamu (19).

Aripiprazol a jiná antipsychotika: Přidání aripiprazolu k olanzapinu vedlo k dramatickému poklesu pozitivní i negativní symptomatologie u pacientky s chronickou schizofrenií (8). V sedmi případech však přidání aripiprazolu k jiným antipsychotikům vedlo ke zhoršení schizofrenie, ve třech případech zůstala dávka původního antipsychotika (olanzapin, quetiapin, risperidon) zachována, ve čtyřech se po přidání aripiprazolu snížila (olanzapin, quetiapin, ziprasidon) (20–22).

Ziprasidon a amisulprid: Lerner publikoval kazuistiku muže s refrakterní schizofrenií s dominující agitovaností, paranoiditou, sluchovými halucinacemi a nespavostí. Kombinace ziprasidonu a amisulpridu vedla ke zlepšení spánku, chování a pozitivních příznaků (9).

Kombinace klopazinu s jinými antipsychotiky

Z farmakodynamického hlediska se zdá být logická kombinace s potentním blokátorem dopaminových D₂ receptorů (amisulprid), v klinické praxi se však tato kombinace neukázala být účinnější nežli monoterapie klopazinem. Obecně je kombinace antipsychotik s klopazinem považována za spornou, její účinnost byla prokázána pouze ve dvou ze čtyř publikovaných metaanalýz (23, 24). Při kombinaci klopazinu s aripiprazolem došlo ke snížení hmotnosti, lipidémie a glykémie. Nedostatečnou terapeutickou odpověď na klopazin je teoreticky možné řešit i jeho augmentací lamotriginem nebo elektrokonvulzivní léčbou (25).

Kombinace antipsychotik a benzodiazepinů

Hlavní indikací kombinace antipsychotik s benzodiazepiny je anxiolytický a sedativní efekt benzodiazepinů. Benzodiazepiny jsou využívány také k ovlivnění antipsychotiky vyvolaných nežádoucích účinků či zmírnění negativních příznaků schizofrenie. Mezi další indikace podávání benzodiazepinů patří také léčba katatonních příznaků či tlumení neklidu v kombinaci s parenterálně aplikovaným antipsychotikem, např. aripiprazolem. Rizika této kombinace lze spatřovat v přílišné sedaci, riziku závislosti a tolerance, vzácně potom kardiovaskulárních komplikací při kombinaci klopazinu s benzodiazepiny. Stejně tak není doporučeno současně kombinovat parenterálně aplikovaný olanzapin s benzodiazepiny (26).

Kombinace antipsychotik se stabilizátory nálady

Jasný profit kombinace antipsychotik s lithiem a antiepileptiky v léčbě schizofrenie není prokázán.

Valproát byl pozitivně hodnocen pouze u ovlivnění hostility pacientů se schizofrenií (27, 28). Nadějnou indikací se jeví kombinace antipsychotik s lamotriginem, pravděpodobně pro jeho vlastnost ovlivňovat glutamatergní neurotransmisí začleněnou do etiopatogeneze schizofrenie. V randomizované, placebem kontrolované studii byl lamotigin přidáván k dosavadní léčbě antipsychotiky první či druhé generace u pacientů s farmakorezistentní schizofrenií. Došlo k poklesu celkové schizofrenní symptomatologie, která však byla podmíněna snížením pozitivních, ale ne negativních příznaků schizofrenie. Tento efekt byl docílen bez ohledu na přidání lamotriginu k antipsychotiku první nebo druhé generace (29, 30). Při kombinaci antipsychotik a stabilizátorů musíme myslet na aditivní nežádoucí účinky, teratogenitu a farmakokinetické interakce. Kombinace antipsychotik s lithiem zvyšuje riziko EPS, kombinace klopazinu a karbamazepinu je pak zcela kontraindikovaná.

Kombinace antipsychotik s elektrokonvulzivní léčbou, respektive repetitivní transkraniální magnetickou stimulací

Studie s kombinací antipsychotik a elektrokonvulzivní léčby (ECT) nedaly jasnou odpověď týkající se efektivity této kombinace v léčbě farmakorezistentní schizofrenie. Nicméně existuje konsenzus odborníků, že kombinace ECT s antipsychotiky je účinnější nežli podávání antipsychotik samotných. ECT má navíc nezastupitelné místo v léčbě cílových symptomů, jako jsou deprese nebo katatonie (25). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představuje metodu umožňující neinvazivní modulaci neuronové aktivity díky silnému magnetickému poli. Počáteční zkušenosti s využitím nízkofrekvenční rTMS v léčbě farmakorezistentních halucinací byly velmi slibné, pozdější studie již přinášejí spíše rozporuplné výsledky. Další indikací je léčba negativních či katatonních příznaků schizofrenie (31).

Kombinace antipsychotik a psychoterapie

Kognitivně behaviorální psychoterapie (KBT) se jeví být vhodná k ovlivnění určitých farmakorezistentních příznaků schizofrenie, jako jsou zejména bludy. Současné studie ukazují pozitivní efekt KBT na bludnou produkci, pokud je prováděna při dosavadní antipsychotické medikaci (2, 32).

Kombinace antipsychotik a jiných neuroaktivních látek

Experimentálně jsou v léčbě farmakorezistentní schizofrenie zkoušeny kombinace anti-

psychotik s látkami ovlivňujícími glutamatergní či cholinergní systém, neurohormony, omega-3 mastnými kyselinami, erythropoetinem, antioxi-danty či přípravky východní medicíny. Nejvíce nadějnou se jeví glutamatergní augmentace. Při této strategii se vychází z hypotézy o snížené aktivitě N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů u schizofrenní poruchy, která je spojována s negativními příznaky a kognitivní dysfunkcí. Přími agonisté by mohli být nebezpeční, proto se využívá modulace na glycinovém místě. Byl popsán příznivý efekt na negativní příznaky a kognitivní dysfunkci při aplikaci agonistů glutamátových NMDA receptorů (glycin, D-serin, D-cykloserin) k antipsychotické léčbě. Augmentace klopazinu byla méně účinná než augmentace standardních antipsychotik. Předběžně se jako nadějně jeví první zkušenosti s ampakiny (33).

Závěr

Při kombinování antipsychotik bychom se měli řídit jasnými pravidly. Mezi základní patří jasná indikace kombinace antipsychotik vycházející z aktuálního příznakového profilu schizofrenního onemocnění, znalosti předchozí antipsychotické léčby i teoretického zdůvodnění kombinace. Ke kombinací léčbě bychom neměli přistupovat, pokud antipsychotikum v monoterapii nebylo podáváno v dostatečné terapeutické dávce. Po určité době podávání kombinace antipsychotik bychom vždy měli zhodnotit terapeutický přínos kombinace a zvážit další postup. Vždy musíme mít na mysli bezpečnost dané kombinace a zvýšené riziko nežádoucích účinků vyplývajících z vzájemné potenciace.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 9890-4 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

Literatura

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 789–796.
2. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. Am J Psychiatry 2006; 163: 365–373.
3. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 553–564.
4. Švestka J. Clozapin. Prototyp antipsychotik nové generace. Maxdorf Jesenius, 1998: 89–105.
5. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11-study). Lancet, published online July 13, 2009.
6. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 323–330.
7. Dunkley MJ, Reveley MA. Successful treatment of refractory schizophrenia with combined olanzapine and quetiapine in a patient with a prolactin secreting pituitary microadenoma. J Psychopharmacology 2005; 19: 97–101.
8. Duggal SH. Aripiprazole–olanzapine combination for the treatment of schizophrenia. Canadian J Psych 2004; 49: 151.
9. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, et al. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. Clin Neuropharmacol. 2005; 28: 66–71.
10. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenia psychoses. Eur Psychiatry 2004; 19: 56–58.
11. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. Clin Neuropharmacol. 2000; 23: 284–286.
12. John V, Rapp M, Pies R. Aggression, agitation, and mania with olanzapine (Letter). Can J Psychiatry 1998; 43: 1054.
13. Seger A, Lamberti JS. Priapism associated with polypharmacy (Letter). J Clin Psychiatry 2001; 62: 128.
14. Nelson MW, Reynolds RR, Kelly DL, Conley RR. Adjunctive quetiapine decreases symptoms of tardive dyskinesia in a patient taking risperidone. Clin Neuropharmacol. 2003; 26: 297–298.
15. Bozikas VP, Deseri C, Pitsavos S, Karavatos A. Anti-aggressive action of combined risperidone and quetiapine in a patient with schizophrenia (Letter). Can J Psychiatry 2003; 48: 426–427.
16. Chue P, Welch R, Snaterse M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia (Letter). Can J Psychiatry 2001; 46: 86–87.
17. Jones GH. „Clozapine effect“ without the blood tests. Progress in neurology and psychiatry 2002; 6: 32.
18. O'Shea M, Sazhin V, Collins A. Ventricular ectopics during crossover of atypical antipsychotics. Aus New Zealand J Psychiatry 2003; 37: 773–774.
19. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. Ann Pharmacother. 2002; 36: 437–439.
20. DeQuardo JR. Worsened agitation with aripiprazole: adverse effect of dopamine partial agonism? (Letter). J Clin Psychiatry 2004; 65: 132–133.
21. Ramaswamy S, Vijay D, William M, et al. Aripiprazole possibly worsens psychosis. Int Clin Psychopharmacol. 2004; 19: 45–48.
22. Reeves RR, Mack JE. Worsening schizoaffective disorder with aripiprazole (Letter). Am J Psychiatry 2004; 16: 1308.
23. Paton C, Whittington, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patient with schizophrenia who partially respond to clozapine. J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 198–204.
24. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. Acta Psychiatr Scand 2009; 119: 419–425.
25. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. J ECT 2005; 21: 75–83.
26. Češková E, Kašpárek T, Ondrušová M. Kombinace antipsychotik. Česká a slovenská psychiatrie 2001; 6: 286–290.
27. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. Schizophr Res. 2004; 70: 33–37.
28. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. Psychiatr Serv. 2004; 55: 290–294.
29. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Biol Psychiatry 2004; 56: 441–446.
30. Thomas R, Howe V, Foister K, Keks N. Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2006; 9: 125–127.
31. Skotáková S, Ustohal L, Příkryl R, Navrátilová P. Léčba sluchových halucinací pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) aplikované na oblast temporoparietálního kortexu: kazuistické sdělení. Psychiatrie 2007; 11: 33.
32. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 4: CD000524.
33. Češková E, Šulcová A. Antipsychotika na počátku třetího tisíciletí. Trendy ve farmakoterapii 2003; 39: 23–31.

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
radovan.prikryl@post.cz