

Optimalizace farmakoterapie schizofrenní poruchy

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., MUDr. Michaela Vrzalová

CEITEC – MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Vývoj psychofarmak má za sebou šest dekad a představuje významný přínos pro psychiatrii. Psychóza úzce souvisí s dopaminem a antipsychotika významně ovlivňují dostupnost dopaminu. Protože zatím nemáme k dispozici léky, které by spočívaly na jiných možných mechanismech, měli bychom se snažit o optimalizaci léčby dostupnými antipsychotiky. Nepochybně významným nástrojem je terapeutické monitorování léku. U nás se běžně neprovádí, i když optimální hladiny antipsychotik jsou známy a stanovení dostupné. V léčbě farmakorezistentní schizofrenie je zlatý standard klozapin, ostatní psychofarmaka jsou méně účinná. U nemocných nereagujících dostatečně na klozapin je stanovení plazmatických hladin klozapinu pro volbu dalšího léčebného postupu. Dostupné literární údaje a brněnské předběžné zkušenosti podporují názory o užitečnosti terapeutického monitorování u těchto nemocných.

Klíčová slova: antipsychotika, terapeutické monitorování léků, optimalizace, klozapin, farmakorezistence.

Optimization of psychopharmacotherapy in schizophrenia

The development of psychotropics has behind six decades and represents a significant contribution for psychiatry. Psychosis is associated with dopamine and antipsychotics strongly influence availability of dopamine. Because we have no drugs based on other mechanisms of action, we should optimize the treatment of available antipsychotics. Undoubtedly the therapeutic drug monitoring is an important tool. In the Czech Republic it is not currently used in spite of the fact, that optimal therapeutic plasma levels of antipsychotics are known and the assessment is available. Clozapine is the gold standard in the treatment of pharmacoresistant schizophrenia, other antipsychotics are less effective. In non-reactors to clozapine, plasma level monitoring is important for the choice of further treatment strategy. Our preliminary results as well as published findings support the utility of drug therapy monitoring in these patients.

Key words: antipsychotics, therapeutic drug monitoring, optimization, clozapine, pharmacoresistance.

Psychiatr. praxi 2012; 13(4): 156–159

Úvod

Současné trendy v léčbě kladou důraz na individualizovanou léčbu. Rozhodující jsou znalosti, zkušenosti, empatie a čas lékaře, které umožní individuální přístup ke každému nemocnému a individuální volbu optimální léčby (1).

Optimalizace léčby antipsychotiky

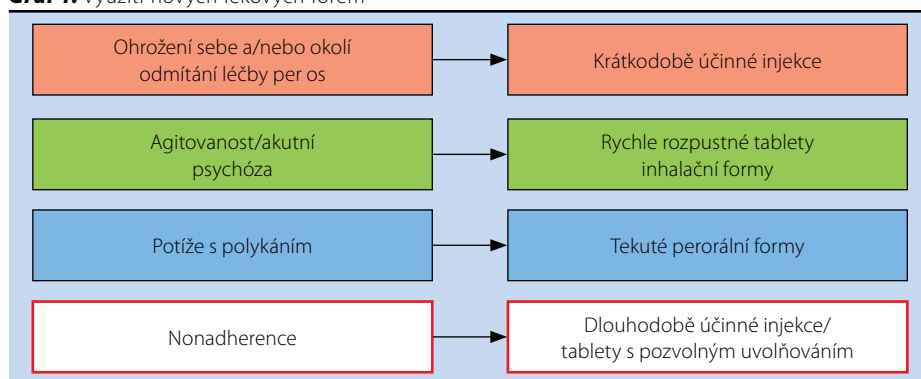
Optimalizace antipsychotické léčby zahrnuje více možností. Nepochybně k nim patří dostupnost různých lékových forem jednotlivých antipsychotik, které umožní volbu optimální formy v různých fázích onemocnění na základě převažující symptomatiky (graf 1).

Velmi důležitým nástrojem je terapeutické monitorování léku („therapeutic drug monitoring“, TDM), které je definováno jako kvantifikace plazmatické koncentrace léku za účelem optimalizace dávky. Bohužel ekonomický benefit tohoto přístupu nebyl doposud kvalitně zkoumán. V ČR v oblasti psychiatrie je TDM s výjimkou stabilizátorů nálady používán minimálně (2, 3).

Terapeutické monitorování psychofarmak

Psychofarmaka jsou charakterizována vysokou interindividuální variabilitou ve farmakokinetických parametrech (při stejné dávce až 20násobné rozdíly ve stabilizovaných hladinách). Sdílí také řadu farmakokinetických

Graf 1. Využití nových lékových forem



a farmakogenetických parametrů, které je činí vhodnými pro TDM (3). Patří k nim: dobrá absorpce (1–6 hod.), vysoká variabilita metabolismu prvního průchodu (systémová dostupnost 5–90 %), rychlá distribuce z plazmy do CNS (2–40x vyšší hladiny mozku než v plazmě), vysoký distribuční objem, nízké hladiny v plazmě, pomalá eliminace z plazmy hlavně jaterním metabolismem (12–36 hod), lineární farmakokinetika v terapeutických dávkách, nízká renální exkrece, metabolismus pomocí CYP 450 a UDP glukuronosyltransferázy jako hlavní metabolické cesty. U nejdůležitějších izoenzymů je možné stanovení fenotypu postihující aktuální stav (u CYP2D6 pomocí testů s dextrometorfanem nebo kafeinem u CYP1A2), stanovení genotypu prezentuje trait marker.

Dalším důležitým aspektem je průchod cévně mozkovou bariérou. Zde může být významný P-glykoprotein, efluxní transmembránová pumpa, která hraje významnou roli v absorpci, distribuci a eliminaci řady léčiv včetně některých psychofarmak.

Indikace TDM v psychiatrii jsou relativně široké a zahrnují následující situace:

- optimalizaci dávky po zahájení léčby nebo změně dávky
- hledisko bezpečnosti (lithium)
- podezření na nonadherenci
- není zlepšení při doporučených dávkách
- výrazné nežádoucí účinky při doporučených dávkách
- kombinace léků s potenciálem lékové interakce

- v rámci programů farmakovigilance
- prevenci relapsu při udržovací léčbě (1× za 3–6 měsíců)
- rekurenci při dostačujících dávkách
- nemocné s genetickými odchylkami enzymů metabolizujících léky
- vybrané skupiny nemocných
- problémy po změně z originálního léku na generický, event. opačně

Hlavním cílem TDM je dosáhnout stabilizované hladiny v terapeutickém referenčním rozmezí (obvykle po 4 eliminačních poločasech, tj. u 90 % psychofarmak po 1 týdnu). Referenční rozmezí zahrnuje 68 % zjištěných koncentrací nemocných ve věku 18–65 roků bez komorbidit, komedikace nebo genetických abnormit v metabolismu. V terapeutickém rozmezí je největší pravděpodobnost dosažení odpovědi nebo remise. Optimální terapeutické hladiny jsou v současné době u většiny psychofarmak včetně preferovaných antipsychotik II. generace známy. Hiemke dále uvádí úroveň doporučení pro TDM v rozmezí 1–4, tj. od silně doporučovaných (úroveň 1) do potenciálně užitečných (1).

Pro efekt psychofarmak je samozřejmě podstatná jejich dostupnost v CNS. Antipsychotický účinek souvisí s bloádou dopaminových receptorů typu D2. Zobrazovací metody mozku (pozitronová emisní tomografie) nám umožňují analýzu receptorů v CNS. Bylo zjištěno, že plazmatická koncentrace antipsychotik lépe koreluje s receptorovou okupací než s dávkou.

K psychofarmakům, jejichž terapeutické monitorování je výrazně doporučováno, patří také některá antipsychotika, včetně klopazinu. Klopazin není antipsychotikem první volby vzhledem k možným hematologickým komplikacím, ale je považován za zlatý standard v léčbě farmakorezistentní schizofrenie. V klinické praxi je obvykle považován za farmakorezistentního nemocného, který nereaguje dostatečně na dvě adekvátní kúry antipsychotiky (alespoň jedno by mělo být z antipsychotik II. generace). Bohužel 30–40 % reaguje nedostatečně a tvoří podstatnou část hospitalizovaných v psychických zařízeních. Další léčebné strategie těchto problematických nemocných zahrnují: augmentaci klopazinu (tj. přidání léků, které nejsou primárně určeny k léčbě schizofrenie, nejčastěji antidepresiv a stabilizátorů nálady) nebo kombinaci s dalším antipsychotikem komplementárními z hlediska farmakodynamického profilu. Výsledky s těmito strategiemi nejsou konzistentní a je zde riziko interakcí. U relativně časté augmentace klopazinu specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) dochází ke zvýšení

plazmatických hladin klopazinu, relativně nejbezpečnější je v tomto směru citalopram (4–6). Farmakokinetických studií zabývajících se kombinacemi klopazinu s dalšími antipsychotiky je málo. Jedna z nadějných kombinací prezentovaná kombinací klopazinu s aripiprazolem neovlivnila hladiny klopazinu (7, 8). Plazmatické hladiny klopazinu může významně ovlivnit kouření. Přes redukci dávek může dojít po abstinenci kouření ke zvýšení rizika toxicity, protože kouření indukuje aktivitu CYP1A2 (9).

Vlastní zkušenosti s terapeutickým monitorováním klopazinu

Na základě vlastní malé pilotní studie, kdy byl nalezen pozitivní efekt úpravy dávky u pacientů s hladinou klopazinu mimo terapeutické rozmezí (10), jsme začali s terapeutickým monitorováním klopazinu u všech pacientů hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně pro nedostatečnou reakci nebo špatnou snášenlivost klopazinu.

Cíl

Stanovení plazmatických hladin klopazinu u nemocných nedostatečně reagujících na klopazin.

Metoda

Subjekty

Kritéria pro zařazení:

- nemocní s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy
- předchozí ambulantní léčba klopazinem v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími psychofarmaky
- hospitalizování z důvodů nedostatečné reakce na léčbu klopazinem a/nebo nesnášenlivosti klopazinu

V 1.–2. týdnu hospitalizace byl proveden krevní odběr na stanovení plazmatické koncentrace

klopazinu, u nemocných s hladinou mimo optimální terapeutické rozmezí při prvním odběru byla provedena úprava dávky. Po změně dávky byl proveden druhý krevní odběr po dosažení stabilizované hladiny s novou dávkou, tj. po jednom týdnu.

Koncentrace byly stanoveny pomocí kapalinové chromatografie v toxikologické laboratoři Ústavu soudního lékařství LF MU. Tento laboratorní výkon je hrazen pojišťovnou.

Za optimální terapeutické rozmezí jsou považovány hladiny v rozmezí 350–600 ng/ml, za toxické krevní hladiny > 750 ng/ml.

Výsledky

Charakteristika souboru

Doposud bylo zařazeno 19 nemocných (17 mužů a 2 ženy), ve věkovém rozmezí od 19–55 roků, hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně-Bohunicích. 8 z nich bylo kuřáky (definováno jako ≥ 20 cigaret denně).

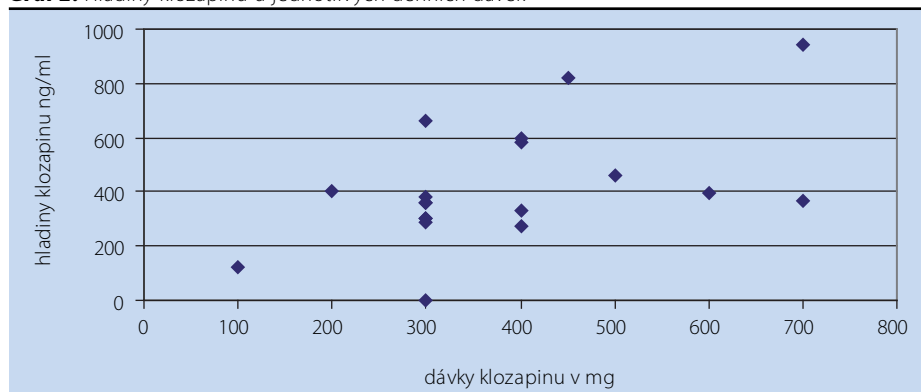
Plazmatické koncentrace klopazinu při prvním odběru

Při dávkování klopazinu od 100 do 700 mg (4 nemocní 400 mg, 8 dávek 300 mg denně) (graf 2), se hladiny klopazinu pohybovaly od 0 do 945 ng/ml.

Hodnoty mimo optimální terapeutické rozmezí (350–600 ng/ml) byly zjištěny u 12 z 19 nemocných, tj. u 63 %:

1. Nižší hodnoty u 6 nemocných, u 4 z 6 nemocných byla dávka navýšena, ve všech případech došlo ke klinickému zlepšení. 1 nemocný pro nonadherenci i při hospitalizaci byl převeden na dlouhodobě účinkující injekce risperidonu, u 1 nemocného nebyla dávka navýšena pro útlum a pouze mírnou reziduální symptomatiku.
2. Vyšší hodnoty u 6 nemocných. Z toho toxické hladiny (> 750 ng/ml) byly zjištěny u 2 nemocných, u těchto byla dávka snížena.

Graf 2. Hladiny klopazinu u jednotlivých denních dávek



Plazmatické koncentrace klozapinu při druhém odběru po intervenci (úprava dávky)

Opětné stanovení bylo provedeno u 6 nemocných. U 4 nemocných se jednalo o navýšení dávky v terapeutickém rozmezí s cílem zamezení toxickým hladinám. U jednoho nemocného, u kterého byla zjištěna při prvním odběru nonadherence (nulová hladina), byla zpřísněna kontrola při brání medikace, přesto však pacient léky vyplivoval a opakovaný odběr ukázal hladinu pouze 40 ng/ml. U další nemocné byla zjištěna hladina 660 ng/ml při dávce 300 mg, druhý odběr byl proveden při stejné dávce před propuštěním, abychom se ujistili, že hladina nedosáhla toxického rozmezí.

Diskuze

Brněnská psychiatrická klinika se dlouhodobě zajímá o problematiku plazmatických hladin psychofarmak, hlavně klozapinu (11, 12). V poslední době se stala dostupnou spolehlivá metoda stanovení plazmatických hladin. V německých guidelineech pro TDM je tento přístup zakotven již od počátku do terapeutického rozhodování (3). Takto široké použití TDM není u nás v současné době reálné.

Z našich výsledků vyplynulo, že u více než poloviny nemocných s farmakorezistentní schizofrenií, hospitalizovaných z důvodů nedostatečné reakce na klozapin, byly plazmatické hladiny mimo terapeutické rozmezí a jednalo se u nich v podstatě o pseudorezistenci. Tato předběžná data by měla být ověřena na více pracovištích na větším souboru nemocných. U nemocných s hladinou mimo terapeutické rozmezí je první strategií úprava dávky, zvláště pokud se jedná o monoterapii. Samozřejmě je nutné vycházet z aktuální situace každého jednotlivého nemocného. I u nedostatečně reagujících nemocných při dobré snášenlivosti, s hladinami v optimálním rozmezí, lze zvážit zvýšení dávek. V této situaci bereme v úvahu, že stanovení horní hranice optimálního rozmezí je problematictější a je zde prostor pro individuální variabilitu. V našem souboru jsme u 4 nemocných s hladinou v terapeutickém rozmezí zvýšili dávky s cílem zlepšit účinnost a současně zamezit toxickým hladinám, což se u 2 nemocných podařilo. I další autoři se kloní k tomuto názoru. Nielsen se svými spolupracovníky je přesvědčen, že k vyloučení farmakorezistence na klozapin je nutné, aby u nemocných byla dosažena hladina vyšší než 420 ng/mL (13).

U 6 nemocných, u kterých byly hladiny vyšší, jsme snížili dávky pouze u 2 pacientů s toxickými hladinami. U zbývajících nemocných jsme na základě individuálního zhodnocení klinického stavu dávky nesnížili. U 4 z 6 nemocných s nižšími

hodnotami jsme dávku navýšili a u všech došlo ke klinickému zlepšení. U jednoho nemocného pro nonadherenci i při přísnějším dohledu při brání léků v rámci nemocničního režimu jsme klozapin zaměnili za injekční léčbu a u dalšího nemocného jsme dávku nezvýšili vzhledem k tomu, že byla přítomna pouze mírná reziduální symptomatika a přetrvávající útlum.

K nejčastějším důvodům nízkých nebo nadměrně vysokých hladin patří nonadherence a lékové interakce. V případě, že se nám nepodaří úpravou dávek dosáhnout terapeutického rozmezí, bychom měli zvažovat možné příčiny. Při zajištění adherence je vhodné zaměřit se na potenciální interakce a abnormity metabolismu. V současné době je dostupné stanovení fenotypu i genotypu nejdůležitějších izoenzymů podílejících se na metabolismu antipsychotik. Měli bychom mít možnost konzultace s klinickým farmaceutem nebo farmakologem.

Při udržovací léčbě bychom se měli snažit o minimální variabilitu hladin. Bylo zjištěno, že nemocní s velkou intraindividuální variabilitou hladin klozapinu jsou riziková z hlediska relapsu (14, 15).

Z pohledu klinicky orientovaného lékaře je hlavním cílem optimalizace farmakoterapie spočívající v dosažení maximální účinnosti a bezpečnosti léčby. Řada nemocných zvláště vyšší věkové kategorie trpí komorbiditou a polyterapií je běžnou záležitostí. Znalost interakcí se stává stále aktuálnější, zvláště u hospitalizovaných problematických nemocných. Naše výsledky zdůrazňují individuální přístup. Léčba je stále více záležitostí týmové spolupráce. Začlenění klinického farmakologa nebo farmaceuta do léčebného týmu se v poslední době stává reálné. Klinická farmakologie klade důraz na integraci poznatků experimentální farmakologie, metodickou stránku a interdisciplinární charakter. Klinická farmacie se soustředí spíše na aplikovanou farmakologii a klinicky orientované lékové poradenství.

Specialisté včetně psychiatrů nejsou schopni znát a postihnout všechny farmakokinetické a farmakodynamické aspekty psychofarmakoterapie zvláště při rostoucí polyterapii.

Dále bychom si měli uvědomit, že při současném trendu snižovat investice do vývoje nových CNS léků je nezbytné využít maximálně stávajících možností (16).

Závěr

TDM představuje účinný nástroj pro optimalizaci farmakoterapie. Stanovení plazmatických hladin klozapinu u nemocných nedostatečně reagujících na klozapin ukazuje, že řada nemocných není léčena optimálními dávkami.

Monitorování plazmatických hladin klozapinu u této skupiny nemocných umožňuje optimální volbu další léčebné strategie.

Tato práce vznikla díky projektu CEITEC (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionální ho rozvoje.

Literatura

1. Češková E. Compliance v psychiatrii. Čas Lék Čes 2009; 148: 489–492.
2. Grundmann M, Kacířová I. Significance of TDM and phenotyping for the correct drug dosage. Čas Lék Čes 2010; 149: 482–487.
3. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGAP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235.
4. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 1996; 153: 820–822.
5. Taylor D, Edison Z, Shaw EL, et al. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. Int Clin Psychopharmacology 1998; 13: 19–21.
6. Spina E, Avenoso A, Salemi M, et al. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 213–217.
7. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychiatry 2010; 71: 1447–1456.
8. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2012; 125: 15–24.
9. Cormac I, Brown A, Creasey S, et al. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. Acta Psychiatr Scand 2010; 121: 393–397.
10. Češková E. Zlepšení monitorování krevních hladin adherence a efekt léčby u schizofrenie? Psychiatrie pro praxi 2011; 12: 166–168.
11. Češková E, et al. Experience with the reduction of maintenance doses of clozapine and monitoring of its blood levels. Activ nerv Super 1989; 31: 118–119.
12. Češková E. Plazmatické hladiny klozapinu. Čes a slov Psychiat. 1995; 91, 234–240.
13. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. Acta Psychiatr Scand 2011; 123: 411–422.
14. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, et al. Serum concentration of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. Schizophr Res 2006; 83: 201–210.
15. Stieffenhöfer V, Saglam H, Schmidmann I, et al. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 55–59.
16. Potter WZ. New era for novel CNS drug development. Neuropsychopharmacology Reviews 2012; 37: 278–280.

Článek doručen redakci: 30. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 8. 2012

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC – MU, PK LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskovafn@fnbrno.cz