

Léčba hospitalizovaných nemocných se schizofrenií

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

CEITEC-MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

K nejčastějším důvodům hospitalizace nemocných se schizofrenií patří nepochybně relaps a farmakorezistence. K relapsu vede hlavně nonadherence, kterou lze řešit z větší míry depotními antipsychotiky. Zlatým standardem v léčbě farmakorezistentních nemocných je klozapin. Přesto je v klinické praxi klozapin nasazován pozdě a předchází mu často polyfarmacie. V případě nedostatečné reakce na klozapin se nabízí několik možností včetně kombinace klozapinu s dalšími antipsychotiky a augmentace. Kontrolovaných studií, které by prokazovaly účinnost tohoto postupu, je málo a výsledky nejsou zcela konzistentní. Proto bychom měli vyloučit pseudorezistenci na klozapin. Optimální možností je stanovení plazmatických hladin klozapinu. Výsledky brněnské psychiatrické kliniky ukazují, že u nemocných, kteří nereagují na klozapin, jsou plazmatické hladiny překvapivě často mimo terapeutické rozmezí. Stanovení hladin klozapinu u těchto problematických nemocných pomáhá zvolit další optimální léčebnou strategii.

Klíčová slova: schizofrenie, relaps, farmakorezistence, kombinace antipsychotik, klozapin, plazmatické hladiny.

Treatment of hospitalized patients with schizophrenia

The most frequent reasons for hospitalization in patients suffering from schizophrenia are relapses and pharmacoresistance. The main cause of relapse is nonadherence which can be partially managed by depot antipsychotics. The gold standard of treatment in pharmacoresistant patients is clozapine. In spite of this clozapine is initiated late in clinical practice and before initiating clozapine, antipsychotic polypharmacy is very common. After the failure of clozapine monotherapy there are several possibilities including combination of clozapine with other antipsychotics and clozapine augmentation. There are very few controlled studies supporting these strategies with inconsistent results; therefore the pseudoresistance should be eliminated. The optimal possibility includes clozapine plasma levels assessment. The results obtained at department of psychiatry in Brno show, that in patients non-responding to clozapine its plasma levels are surprisingly often out of the therapeutic range. The clozapine plasma levels assessment in these problematic patients helps to choose the further optimal treatment strategy.

Key words: schizophrenia, relaps, pharmacoresistance, combinations of antipsychotics, clozapine, plasma levels.

Psychiatr. praxi 2014; 15(1): 6–8

Úvod

Většina nemocných je schopna žít převážnou část svého života mimo zdi psychiatrických zařízení. Důvody hospitalizace nejčastěji představuje ambulantně nevládatelný relaps a farmakorezistence.

Relaps

Antipsychotika (AP) jsou základem léčby schizofrenní poruchy. Předpokladem dobré prognózy je kontinuální léčba AP. Přesto řada nemocných z různých důvodů AP nebere, bere je občas a/nebo v nedostatečné dávce. Za uspokojivou a dostačující adheřenci je považováno, pokud nemocný bere minimálně 80 % doporučené dávky. Občasné vynechání vede ke stresu, pokud vynechá dny nebo týdny, dochází ke snížení fungování a rozvoji psychotických příznaků, několikaměsíční vysazení má u většiny za následek relaps a rehospitalizaci. Bylo prokázáno, že procento hospitalizovaných pacientů se zvyšuje s procentem doporučené medikace, kterou pacienti neberou (1). Problém nonadherence lze z větší míry vyřešit aplikací depotních AP. Současné mezinárodní i naše doporučené

postupy (guideliny, algoritmy, vodítka) léčby schizofrenní poruchy doporučují depotní AP při častých relapsech a hospitalizacích, které souvisí s částečnou nebo plnou nonadherencí, a v situaci, kdy je pacient preferuje (2, 3, 4). Nonadherence na perorálních AP se pohybuje u nemocných se schizofrenní poruchou kolem 50 % (5), při léčbě depotními AP je přibližně 25 % (6). Aktuálně jsou dostupná v ČR tři AP 2. generace v depotní formě, tj. risperidon, paliperidon a olanzapin, perspektivně bude k dispozici aripiprazol. Takto je do určité míry pokryto spektrum AP z hlediska jejich afinit k jednotlivým typům receptorů (4).

Farmakorezistence

Doporučené postupy uvádí jako první volbu monoterapii AP (2, 3, 7). Část nemocných však na prvně zvolené AP nereaguje a je nutno změnit léčebnou strategii. V běžné klinické praxi je za farmakorezistentního považován nemocný nedostatečně reagující na dvě adekvátní kúry AP (alespoň jedno z nich je AP 2. generace). Výskyt farmakorezistence je udáván v rozmezí 25–45 %. U farmakorezistentních nemocných je za zlatý

standard považován klozapin (3). Dle nedávno publikované studie bylo zjištěno, že klozapin je podáván s průměrným zpožděním 48 měsíců a před nasazením klozapinu je u třetiny nemocných častá polyfarmacie a podávání vysokých dávek AP (8). Také klinická praxe potvrzuje, že přes doporučení se před nasazením klozapinu sahá ke kombinacím AP. Přes nedostatek kontrolovaných studií, vyšší riziko nonadherence, lékových interakcí a nežádoucích účinků má kombinace AP rostoucí trend (3, 9).

Podobný vzestupný trend vidíme i u nás. Rozbor léčby nemocných se schizofrenní poruchou hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně v r. 2000 ukázal, že k hospitalizaci přicházelo již 27 % nemocných s kombinacemi AP a odcházelo z hospitalizace 28 % nemocných. Nejčastější byla kombinace AP 1. a 2. generace (10). V podobném rozboru léčby nemocných hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně s diagnózou schizofrenie v období od r. 2006 do 2010 byl zaznamenán podstatně větší výskyt kombinací AP. Bylo analyzováno 573 chorobopisů 264 pacientů, 175 mužů a 89 žen. Ve sledovaném období došlo ke zvýšení výskytu kombinací

z 57 % v r. 2006 na 76 % v r. 2010 – viz graf 1. Z toho výskyt kombinací dvou AP 2. generace se zvýšil z 21 % na 35 %, nejčastější byla kombinace klopazinu/olanzapinu a risperidonu (11 % resp. 19 %) (11).

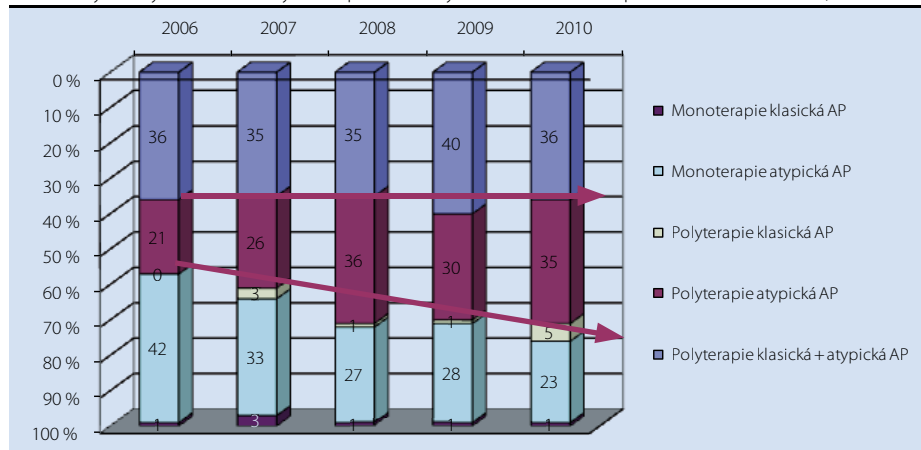
Rezistence na klopazin je udávána u 40–70 % léčených. Doporučené postupy uvádí jako další možnost léčby kombinaci klopazinu s AP komplementárními z hlediska farmakodynamického profilu a augmentaci klopazinu (tj. přidání léků, které nejsou primárně určeny k léčbě schizofrenie, nejčastěji antidepresiva a stabilizátory nálady). Výsledky s těmito postupy jsou nekonzistentní, máme málo kontrolovaných studií a je zde riziko vyššího výskytu nežádoucích účinků a lékových interakcí (2, 3, 4). Nabízí se otázka, zda se u některých nemocných nejedná o pseudorezistenci, tj. zda nedostatečná reakce na léčbu není způsobena nonadherencí k léčbě nebo jinými důvody, které vedou k tomu, že dávka léku a tedy i jeho hladina na periférii a v CNS není dostačující. Dostupnou a za současného stavu optimální metodou je stanovení krevních hladin AP.

Na psychiatrické klinice v Brně se dlouhodobě zajímáme o možnost stanovení plazmatických hladin klopazinu (12, 13). Zájem o tuto metodu se opět zvýšil poté, co zobrazovací metody mozku, kterými lze zobrazit přímo obsazenost relevantních dopaminových receptorů, jsou zatím pro běžnou praxi nedostupné.

Terapeutické monitorování léku (TDM) v psychiatrii je definováno jako kvantifikace plazmatické koncentrace léku za účelem optimalizace dávky. V ČR (s výjimkou stabilizátorů nálady) je užíváno minimálně. Hlavním cílem je dosažení hladin v terapeutickém referenčním rozmezí, ve kterém je největší pravděpodobnost dosažení odpovědi nebo remise. Ekonomický benefit TDM nebyl dosud dostatečně zkoumán. Optimální terapeutické rozmezí většiny psychotropních látek včetně AP a jejich vztah k reakci na léčbu jsou známy (14, 15).

Na základě dvou úspěšných pilotních studií, kdy u schizofrenních nemocných s hladinami klopazinu mimo terapeutické rozmezí byla úprava dávky u většiny úspěšná (16, 17), jsme začali soustavně monitorovat plazmatické hladiny klopazinu. U všech pacientů konsekutivně přijatých na psychiatrickou kliniku v Brně s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní psychózy, nereagujících nebo netolerujících léčbu klopazinem, stanovujeme hladiny klopazinu. Analýza se provádí z periferní žilní krve pomocí kapalinové chromatografie a provádí ji toxikologická laboratoř Ústavu soudního lékařství LF MU. Toto stanovení je hrazeno pojišťovnou, cena

Graf 1. Výsledky rozboru léčby u hospitalizovaných se schizofrenní poruchou na PK Brno (2006–2010)



se pohybuje v rozmezí 800–1 000 Kč. U nemocných s hladinou mimo terapeutické rozmezí při přijetí provádíme úpravu dávky (18). Předběžné prezentované výsledky se týkaly 30 pacientů. Bylo překvapující, že mimo terapeutické rozmezí (350–600 ng/ml) byly plazmatické hladiny klopazinu u 57 % (17/30) léčených. Nižší hodnoty byly zaznamenány u 12 ze 17 léčených. U 10 z nich byla dávka navýšena a u všech došlo k následnému zlepšení. Vyšší hodnoty byly nalezeny u 5 ze 17 léčených, z toho u 3 byly zjištěny toxické hladiny (> 750 ng/ml). U 4 nemocných s vysokými hladinami byla dávka snížena s následným ústupem nežádoucích účinků (18).

Souhrn a závěry

Všechny doporučené postupy uvádí v prvních krocích monoterapii AP, přesto kombinace AP je častá a užívána před vyčerpáním možností monoterapie (včetně monoterapie klopazinem). Monitorování plazmatických hladin klopazinu může odhalit pseudorezistenci. Dále usnadní volbu další léčebné strategie u těchto problematických nemocných, zahrnující úpravu dávky, kontrolu a zlepšení adherence, eliminaci event. farmakokinetických interakcí, stanovení fenotypu a/nebo genotypu enzymatických systémů podílejících se na metabolismu klopazinu.

Literatura

1. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care* 2002; 40: 630–639.
2. Češková E. Schizofrenie a její léčba, 3. vydání, 117 stran. Maxdorf Jessenius, Praha, 2012.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318–378.
4. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Soci-

- eties of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of Schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2–44.
5. Glazer WM. The depot paradox. *Behav Health* 2007; 27: 44–46.
6. Tattan TMG, Creed FH. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr Bull* 2001; 27: 149–155.
7. Češková E, Příkryl R, Péč O. Schizofrenie dospělého věku. V: *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče III* (ed. Raboch J, Anders M, Kellerova P, Uhlíková P), Tribun EU, 2010: 115–123.
8. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481–485.
9. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs* 2011; 25: 383–399.
10. Češková E, Kašpárek T, Ondrušová M. Kombinace antipsychotik. *Č.S. Psychiatr* 2001; 97: 286–290.
11. Sušilová L, Češková E. Monoterapie a kombinace antipsychotik u pacientů hospitalizovaných s diagnózou schizofrenie ve FN Brno. *Čes a slov Psychiatr* 2013; 109: 122–127.
12. Češková E, Švestka J, Náhunek K, et al. Experience with the reduction of maintenance doses of clozapine and monitoring of its blood levels. *Acta Nerv Super* 1989; 31: 118–119.
13. Češková E. Plazmatické hladiny klopazinu. *Č.S. Psychiatr* 1995; 91: 234–240.
14. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243–265.
15. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGAP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235.
16. Češková E. Zlepšení monitorování krevních hladin adherence a efekt léčby u schizofrenie? *Psychiatr praxi* 2011; 12: 166–168.
17. Češková E, Vrzalová M. Optimalizace farmakoterapie schizofrenní poruchy. *Psychiatr praxi* 2012; 13: 156–159.
18. Vrzalová M, Češková E, Pivnická J, Příkryl R, Ustohal L, Příkrylová H, Kašpárek T. Brněnské zkušenosti s monitorováním plazmatických hladin klopazinu (CLO) a olanzapinu (OLA). *Psychiatrie* 2013; 17(suppl. 1): 35.

Článek doručen redakci: 28. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2013

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC MU,
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno – Bohunice
ecesk@med.muni.cz

