

Dlouhodobě působící antipsychotika v praxi

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

CEITEC MU, Brno

Článek shrnuje základní údaje o dlouhodobě působících neboli depotních antipsychoticích, která jsou v současnosti dostupná v České republice. Jedná se o čtyři antipsychotika I. generace (flufenazin, flupentixol, haloperidol a zucklopentixol) a čtyři antipsychotika II. generace (aripiprazol, olanzapin, risperidon a paliperidon). Zaměřuje se zejména na zahájení léčby a dávkování. Diskutovány jsou rovněž i základní výhody a nevýhody depotní formy, její účinnost v prevenci relapsu a riziko nežádoucích účinků ve srovnání s perorální formou antipsychotik.

Klíčová slova: depotní antipsychotika, LAI, schizofrenie, flufenazin, flupentixol, haloperidol, zucklopentixol, risperidon, paliperidon, olanzapin, aripiprazol.

Long-acting injectable antipsychotics in clinical practice

The article summarizes basic data concerning long-acting injectable or depot antipsychotics, which are currently available in the Czech Republic. They include four first generation antipsychotics (fluphenazine, flupenthixol, haloperidol and zuclopenthixol) and four second generation antipsychotics (aripiprazole, olanzapine, risperidone and paliperidone). It focuses especially on the treatment initiation and dosage regimen. Basic advantages and disadvantages of depot formulation are discussed as well as its efficacy in the prevention of relapse and the risk of adverse-events compared to oral formulation of antipsychotics.

Key words: depot antipsychotics, LAI, schizophrenia, fluphenazine, flupenthixol, haloperidol, zuclopenthixol, risperidone, paliperidone, olanzapine, aripiprazole.

Úvod

Dlouhodobě působící antipsychotika nebo také depotní antipsychotika (v anglicky psané literatuře zpravidla označovaná jako Long-acting injectable antipsychotics – LAI APs) jsou v poslední době hodně diskutované téma v léčbě schizofrenie. Souvisí to s rozšiřující se nabídkou této lékové formy. V současnosti máme na českém trhu k dispozici osm různých antipsychotik nabízených ve formě depotních injekcí – čtyři náleží do skupiny antipsychotik I. generace a čtyři do skupiny antipsychotik II. generace. Z I. generace se konkrétně jedná o flufenazin, flupentixol, haloperidol a zucklopentixol, z II. generace pak o aripiprazol, olanzapin, paliperidon a risperidon.

Dlouhodobě působící antipsychotika I. generace

Prvním z depotních antipsychotik I. generace je flufenazin dekanóat. Dle SPC je indikován k použití v dlouhodobé léčbě psychotických poruch, např. chronické schizofrenie. Jeden mililitr obsahuje 25 mg, což je také průměrná doporučená dávka. Začínat lze dávkou 12,5 mg nebo přímo 25 mg, přičemž tato dávka by měla stačit na čtyři týdny, u některých pacientů až šest týdnů, v indikovaných případech je nutné dobu podávání snížit na tři týdny. Maximální jednorázová dávka je 100 mg (1). Meyer ve svém přehledu doporučuje podávat flufenazin dekanóat jednou za dva týdny, a to v dávce 12,5 až 100 mg tak, aby bylo dosaženo plazmatické

koncentrace flufenazinu 1,0 ng/ml s tím, že koncentrace nad 2,0 ng/ml jsou většinou špatně tolerovány, i když existují pacienti, kteří tolerují a zároveň vyžadují k dostatečnému účinku plazmatickou koncentraci 3,0 ng/ml, či dokonce vyšší (2; viz Tab. 1). Nevýhodou flufenazinu dekanóátu může být vyšší incidence lokálních reakcí vzhledem k použitému olejovému vehikulu a také vyšší riziko extrapyramidových nežádoucích účinků ve srovnání s antipsychotiky II. generace. Výhodou je naopak příznivější profil metabolických nežádoucích účinků, nižší riziko sedace a nižší riziko hyperprolaktinémie než např. u risperidonu (2).

Dalším depotním antipsychotikem I. generace, které máme k dispozici, je flupentixol

Tab. 1. Přehled depotních antipsychotik

Název depotního antipsychotika (firemní označení)	Dávkování a interval podávání	Indikace	Nutnost perorální suplementace při převodu	Mechanismus účinku (receptorový profil) (31)	Poznámky
Flufenazin dekanoát (Afluditen)	12,5–100 mg/ (2–)3–6 týdnů	Dlouhodobá léčba psychotických poruch, např. chronické schizofrenie	Ne	Silné antidopaminergní (antagonismus na D2 receptorech) a slabé anticholinergní působení	
Flupentixol dekanoát (Fluanxol Depot)	20–40 mg/ 2–4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie a jiných psychóz, zejména s příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení s netečností, nedostatkem energie, skleslou náladou a stažeností	Není nezbytná, po dobu týdne se však doporučuje postupně vysazovat p.o. medikaci	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 a D3 receptorech) s preferenční blokádou presynaptických dopaminových receptorů; nízké anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný u pacientů s depresivními příznaky (např. depresivního typu schizoafektivní poruchy)
Haloperidol dekanoát (Haloperidol Decanoat-Richter)	(25–) 50–300 (–400) mg/ (2–) 4 týdny	Léčba schizofrenie a jiných psychóz, ale také u dalších mentálních nebo behaviorálních poruch, kde je jasně indikována udržovací antipsychotická léčba	Není nezbytná	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 a D3 receptorech), silné až střední alfa1-adrenolytické působení, zanedbatelné anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný u pacientů, u nichž nelze depotními antipsychotiky II. generace stav uspokojivě kompenzovat
Zuklopentixol dekanoát (Cisordinol Depot)	200–400 mg/ 2–4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie a jiných psychóz, zejména jsou-li přítomny příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení doprovázené agitovaností, neklidem, hostilitou a agresivitou	Není nezbytná	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 receptorech, řazen však mezi středněpotentní antipsychotika), silná afinita i k 5-HT2A receptorům (přesto má vlastnosti antipsychotika I. generace), slabé anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný zejména u pacientů, u nichž v akutní léčbě byl účinný zuklopentixol acetát (vhodné podat současně s jeho poslední dávkou); u kterých byly přítomny známky agitovanosti, hostility či agresivity
Risperidon mikrosféry (Risperdal Consta)	25–50(–75) mg/2 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálních antipsychotikách	Ano, po dobu tří týdnů od první aplikace	Antagonista D2, 5-HT2A, 5-HT7, alfa1, alfa2 a H1 receptorů, zanedbatelný anticholinergní účinek (řazen do skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů – SDA)	Interval podávání nutno zachovat, pro většinu pacientů vhodné vyšší dávky pro udržovací terapii (37,5–50 mg), léčivo nutno skladovat v chladničce
Paliperidon palmitát pro měsíční podávání (Xeplion)	50–150 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na paliperidonu nebo risperidonu	Ne	Aktivní metabolit risperidonu (9-hydroxyrisperidon), odlišuje se především vyšším poměrem afinit k 5-HT2A/D2 receptorům (řazen do skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů – SDA)	Pacient musí být stabilní na p.o. paliperidonu nebo risperidonu, převod se zahajuje dávkou 150 mg, 8. den následovaný dávkou 100 mg, obě do deltového svalu, další za čtyři týdny od druhé dávky; většina pacientů potřebuje k udržovací léčbě vyšší dávky (100–150 mg)
Paliperidon palmitát pro tříměsíční podávání (Trevicta)	175–525 mg/ 3 měsíce	Indikován pro pacienty stabilizované na depotním paliperidonu podávaném jedenkrát měsíčně (kterým byl aplikován alespoň v průběhu čtyř měsíců)	Ne		Určený pro pacienty stabilizované na měsíčním paliperidonu palmitátu (alespoň po dobu 4 měsíců), dávka odpovídá 3,5násobku měsíční dávky
Olanzapin pamoát (Zypadhera)	150–300 mg/ 2 týdny nebo 300–405 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem	Ne	Antagonista D2, 5-HT2A (s vyšší afinitou než k D2), 5-HT2C, muskarinových, H1 a alfa1 receptorů (řazen do skupiny multireceptorových antagonistů – MARTA)	Pacient musí být stabilní na p.o. olanzapinu; pro riziko tzv. postinjekčního syndromu je nutné po každé aplikaci sledování ve zdravotnickém zařízení po dobu 3 hodin
Aripiprazol monohydrát (Abilify Maintena)	300–400 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálním aripiprazolu	Ano, po dobu 14 dnů od první aplikace v dávce 10–20 mg/den	Parciální agonista D2 receptorů, silně se váže na D3 receptory, je parciálním agonistou 5-HT1A receptorů a antagonistou 5-HT2A receptorů, má střední afinitu vůči alfa adrenerním receptorům a H1 receptorům	Pacient musí být stabilní na p.o. aripiprazolu, standardní dávka 400 mg, dávka 300 mg jen při výskytu nežádoucích účinků, které jsou obecně poměrně vzácné

dekanoát. Je dle SPC indikován k použití v udržovací léčbě schizofrenie a jiných psychóz, zejména s příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení s netečností, nedostatkem energie, skleslou náladou a stažeností (3). Tím se toto antipsychotikum nabízí jako vhodná volba pro pacienty s depresivními příznaky, např. depresivním typem schizoafektivní poruchy. Jeden

mililitr olejového roztoku obsahuje 20 mg účinné látky. Obvyklá terapeutická dávka se pohybuje v rozmezí 20 až 40 mg jednou za dva až čtyři týdny, někteří pacienti potřebují i vyšší dávky než 40 mg, čehož lze dosáhnout i právě zkrácením intervalu podávání (viz Tab. 1). Pokud je pacient převáděn z perorálního flupentixolu, na němž je stabilizován, doporučuje se podat čtyřnásobek

denní dávky jedenkrát za dva týdny nebo její osminásobek jedenkrát za čtyři týdny, po dobu jednoho týdne se doporučuje podávat i perorální medikaci, avšak v nižší dávce. Aplikuje se intramuskulárně do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Není vhodný u pacientů vyžadujících sedaci (3). K častějším nežádoucím účinkům patří extrapyramidové nežádoucí účinn-

ky, může také zvyšovat chuť k jídlu a tělesnou hmotnost (3), byť méně než některá antipsychotika II. generace (4).

Třetím antipsychotikem I. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je haloperidol. Jedná se o incizivní antipsychotikum se silnou afinitou k D2 receptorům, na kterých uplatňuje své antagonistické působení. Je to do současnosti asi nejčastěji používané antipsychotikum I. generace, které bývá často využíváno jako komparátor ve studiích s novějšími antipsychotiky. Haloperidol dekanóat je dle SPC indikován k léčbě schizofrenie a jiných psychóz, ale také u dalších mentálních nebo behaviorálních poruch, kde je jasně indikována udržovací antipsychotická léčba. Máme jej k dispozici v ampulích o objemu 1 mililitr, které obsahují 50 mg haloperidolu (5). Doporučuje se začínat dávkou 50 mg, kterou lze v případě potřeby zvyšovat každé čtyři týdny o 50 mg až na 300 mg, což je maximální dávka (Meyer udává širší dávkovací interval 25 až 400 mg á čtyři týdny) (2). Obvyklý dávkovací interval je jedenkrát za čtyři týdny, lze jej ale zkrátit na polovinu, zvláště pokud je potřeba podávat vyšší dávky (nedoporučuje se totiž aplikovat do jednoho injekčního místa více než 3 ml, tedy 150 mg haloperidolu) (5, viz Tab. 1). Cílová plazmatická koncentrace by se měla pohybovat mezi 3–5 ng/ml, přičemž nežádoucí účinky se nejvíce projevují nad koncentrací 15 ng/ml (2). Aplikuje se hluboko intramuskulárně. V případě převodu z perorálního haloperidolu (pro ilustraci např. z dávky 10 mg pro die) doporučuje Meyer určit dávku dle následující rovnice: $10 \text{ mg} \times 30 \text{ dnů} \times 65\%$ (což je průměrná biologická dostupnost) = 195 mg á měsíc, což znamená zhruba dvacetinásobek denní perorální dávky. Zdůrazňováno je ale, že jakmile se dosáhne rovnovážného stavu, stačí k udržení stabilní plazmatické koncentrace nižší dávky než na počátku vzhledem k nasycení tkáňových kompartmentů (2). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří kromě lokální reakce v místě vpichu extrapyramidové nežádoucí účinky, naopak je zatížen nižším rizikem metabolických nežádoucích účinků včetně přírůstku hmotnosti, má nízké riziko rozvoje sedace a ve srovnání s risperidonom či paliperidonom i nižší riziko hyperprolaktinémie (5, 4, 2). Citovaný Meyer jej doporučuje zejména pro pacienty, kteří zůstávají symptomatictí i na maximálních dávkách depotních antipsychotik II. generace (2).

Posledním z depotních antipsychotik I. generace na našem trhu je zyklopentixol dekanóat. Dle SPC je indikován k udržovací léčbě schizofrenie a jiných psychóz, zejména jsou-li přítomny příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení doprovázené agitovaností, neklidem, hostilitou a agresivitou. Jeden ml látky obsahuje 200 mg zyklopentixolu, obvyklá udržovací dávka se pohybuje mezi 200 až 400 mg každé dva až čtyři týdny, přičemž injekci o objemu vyšším než 2 ml je vhodné rozdělit na dvě aplikační místa. Aplikuje se intramuskulárně do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Přechází-li se z perorální formy, doporučuje se podávat osminásobek denní dávky jednou za dva týdny nebo šestnáctinásobek jedenkrát za čtyři týdny, přičemž první týden se má ještě podávat i perorální zyklopentixol, avšak v nižší dávce. Ještě častější je přechod z injekční formy (semidepotní formy), kdy je v rámci akutní léčby podáván zyklopentixol acetát (Cisordinol Acutard). V tomto případě se doporučuje současně s poslední injekcí zyklopentixolu acetátu (většinou se podává dávka 100 mg) aplikovat současně intramuskulárně 200 až 400 mg zyklopentixolu dekanóatu. Obě formy zyklopentixolu lze smísit v jedné injekční stříkačce (6, viz Tab. 1). K hlavním nežádoucím účinkům depotního zyklopentixolu patří (vyjma možné lokální reakce) extrapyramidové nežádoucí účinky, dále možné metabolické nežádoucí účinky včetně přírůstku hmotnosti (patrně vyšší než u haloperidolu, ale nižší než např. u olanzapinu) a únava (zyklopentixol působí sedativně) (6, 4). Zyklopentixol dekanóat je v současnosti dle zkušeností z našeho pracoviště nejvýhodnější použít u pacientů, u nichž byl během akutní léčby účinný zyklopentixol acetát čili u pacientů, kteří byli v průběhu akutní fáze psychózy agitovaní, hostilní či případně agresivní.

Dlouhodobě působící antipsychotika II. generace

Prvním antipsychotikem II. generace dostupným na našem trhu byl depotní risperidon. Uveden byl už v roce 2003. Neobsahuje olejové vehikulum jako depotní antipsychotika I. generace, ale využívá systému tzv. mikrosfér. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálních antipsychotikách. Je k dispozici ve třech různě silných dávkách – 25 mg, 37,5 mg a 50 mg (7). Původně doporučená úvodní dávka 25 mg

se ukazuje pro většinu pacientů jako příliš nízká, většina pacientů potřebuje vyšší dávky – 37,5 mg nebo 50 mg, někteří by potřebovali i vyšší dávky, jak uvádí například Meyer, který u pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 50 mg doporučuje aplikovat 75 mg (2× 37,5 mg) (2, viz Tab. 1). Dávky vyšší než 50 mg však nejsou dle SPC doporučovány (7), a nemusí být proto akceptovány zdravotními pojišťovnami. Jako druhou možnost zmiňuje přejít na depotní I. generace. Tento autor rovněž uvádí přibližný převod mezi perorálním risperidonom a depotním – každé 2 mg perorálního se rovná 25 mg depotního (2). Při potřebě vyšší dávky by byla možná (a v praxi se provádí asi nejčastěji) i kombinace s nižší dávkou perorálního risperidonu. Interval dávkování je zde vzhledem ke zmíněnému systému mikrosfér fixní – jedenkrát za dva týdny (7). Při nasazování depotního risperidonu je třeba podávat perorální risperidon po dobu tří týdnů a také počítat s tím, že změna v dávkování depotního risperidonu (snížení či zvýšení, popř. zmeškaná dávka) se projeví až zhruba za čtyři týdny (2). Depotní risperidon je třeba skladovat v chladničce. Výhodou depotního risperidonu je jeho účinnost (patří ke čtyřem nejúčinnějším antipsychotikům společně s olanzapinem, amisulpridem a samozřejmě klopazinem) a nižší riziko vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků než v případě antipsychotik I. generace (8, 2). Riziko metabolických nežádoucích účinků včetně přírůstku hmotnosti je střední (nižší než například u olanzapinu, ale vyšší než u aripiprazolu či haloperidolu) (4), k dalším možným nežádoucím účinkům patří hyperprolaktinémie (8, 2).

Dalším antipsychotikem II. generace dostupným v depotní formě je paliperidon čili 9-hydroxyrisperidon. Jedná se o krystalické kompozitum. Vyvinut byl s cílem překonat nevýhodu nutnosti častější aplikace depotního risperidonu a jeho delšího převodu z perorální medikace. Schválení se dočkal v roce 2009. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů stabilizovaných na paliperidonu nebo risperidonu (9). Depotní paliperidon neboli paliperidon palmitát je schválen v dávkách 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg a 150 mg. Při zahájení léčby se první den podává 150 mg do deltového svalu, osmý den se podává rovněž do deltového svalu 100 mg a poté se pokračuje za čtyři týdny udržovací dávkou, kterou už lze aplikovat i do gluteální oblasti. Vzhledem k tomuto převodu není třeba

perorální suplementace paliperidonem nebo risperidonem (2, viz Tab. 1). Při převádění z jiného perorálního antipsychotika se však doporučuje postupně je vysadit během jednoho týdne po první injekci, v případě multireceptorových antagonistů v průběhu dvou až tří týdnů a v případě klopazinu, pokud by měl být i ten vysazen, v průběhu delšího období. Podobně jako v případě depotního risperidonu se dle našich zkušeností ukazuje, že původně doporučovaná průměrná udržovací dávka 75 mg á čtyři týdny je pro většinu pacientů příliš nízká, vhodnější jsou dávky 100 nebo 150 mg. Výhody a nevýhody spojené s depotním paliperidonem jsou podobné jako u risperidonu.

V nedávné době byl na náš trh uveden i depotní paliperidon určený k aplikaci jedenkrát za tři měsíce. Jedná se o první antipsychotikum s takto dlouhým intervalem podávání. Je vyráběn ve čtyřech dávkách – 175 mg, 263 mg, 350 mg a 525 mg. Převádění na něj mohou být pacienti stabilizovaní na depotním paliperidonu podávaném jedenkrát měsíčně (kterým byl aplikován alespoň v průběhu čtyř měsíců), přičemž dávka je 3,5násobkem dávky tohoto měsíčního depotu (10, viz Tab. 1). Tříměsíční paliperidon je vhodný pro pacienty dlouhodobě stabilizované, což umožní prodloužení intervalu kontrol na úroveň běžnou u stabilizovaných pacientů léčených perorální medikací, a může tak odstranit jeden argument pacientů proti depotní medikaci – nutnost častějšího docházení k lékaři. Potenciálně vhodný však může být i u forezních pacientů (samozřejmě opět jen u těch, kteří jsou stabilizovaní na jedenkrát měsíčně podávaném depotním paliperidonu), protože v případě, že zmeškají vizitu, otevírá se delší časové okno, ve kterém je možné zjednat nápravu, případně i v součinnosti s úřady.

Třetím antipsychotikem II. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je olanzapin. Olanzapin pamoát byl schválen pro užívání v EU v roce 2008 a v USA o rok později. Jedná se o takřka nerozpustnou sůl určenou k rozpuštění v dodávaném rozpouštědle a intramuskulárnímu podání, přičemž je třeba aplikovat jej hluboko do gluteální oblasti. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem (11). Dodáván je ve třech dávkách – 210 mg, 300 mg a 405 mg. Uvádí se, že dávka 210 mg á dva týdny nebo 405 mg á čtyři týdny odpovídá

při zahájení léčby perorální dávce 10 mg a dávka 300 mg á dva týdny 15 až 20 mg. Po dvou měsících léčby pak odpovídá 10 mg perorálního olanzapinu 150 mg á dva týdny nebo 300 mg á čtyři týdny, 15 mg odpovídá 210 mg á dva týdny nebo 405 mg á čtyři týdny a dávce 20 mg odpovídá 300 mg á dva týdny. Při začátku léčby není třeba perorální suplementace (11, viz Tab. 1). Výhodou olanzapinu je jeho vysoká účinnost a ovlivnění nejen pozitivních, ale i negativních a afektivních příznaků schizofrenie, nevýhodou jsou metabolické nežádoucí účinky a dále riziko rozvoje tzv. postinjekčního syndromu (post-injection delirium/sedation syndrome – PDSS). Riziko jeho rozvoje je poměrně nízké – lze jej očekávat u cca 1,03 % pacientů a 0,07 % aplikovaných injekcí, jeho průběh však může být závažný. V případě PDSS totiž dochází k rozvoji sedace různé závažnosti a případně i deliria, což jsou stavy, které si mnohdy vyžadují hospitalizaci. Úmrtí ve spojitosti s PDSS však hlášeno nebylo, k odeznění všech jeho příznaků dochází zpravidla do 72 hodin. V průběhu PDSS byla zaznamenána extrémně vysoká plazmatická koncentrace olanzapinu. K rozvoji PDSS dochází nejčastěji během první hodiny po aplikaci a takřka vždy do tří hodin po aplikaci, proto je podmínkou aplikace tříhodinová observace pacienta ve zdravotnickém zařízení (2, 12, 13).

Posledním antipsychotikem II. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je aripiprazol, jenž byl schválen k užívání v roce 2013. Jedná se o lyofilizovaný, obtížně rozpustný prášek, ze kterého se vytváří vodní suspenze až před jeho aplikací (podobně jako v případě jiných depotních antipsychotik II. generace). Jeho indikací je dle SPC udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálním aripiprazolu (14). Bývá dodáván ve dvou dávkách 400 mg a 300 mg. Léčbu se doporučuje zahajovat dávkou 400 mg a tato dávka je také vhodná jako udržovací; jen u jedinců, u nichž se na ní vyskytnou nežádoucí účinky, se doporučuje dávku při příští aplikaci snížit na 300 mg. Po dobu čtrnácti dnů od první aplikace je doporučeno podávat i perorální aripiprazol v dávce 10 až 20 mg (14, viz Tab. 1). Výhodou depotního aripiprazolu je dle našich zkušeností jeho dobrá snášenlivost, nízké riziko metabolických nežádoucích účinků (4), ale i extrapyramidových (u některých pacientů se může vyskytnout akatizie nebo tremor) a rovněž minimální riziko hyperprolaktinemie (2, 14).

Pro zahájení léčby dlouhodobě působícími antipsychotiky II. generace existují určitá indikační omezení úhrady – lze je podávat pacientům se schizofrenií a negativním skóre v dotazníku DAI-10 (Drug Attitude Inventory) s potvrzenou noncompliance k perorální léčbě, kteří byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění.

Výhody a nevýhody dlouhodobě působících antipsychotik

Dlouhodobě působící antipsychotika jsou především indikována u pacientů se sníženou compliance. Ani tato forma však nemůže sama o sobě vyřešit problém zcela noncompliantních pacientů, kteří ji mohou odmítnout od počátku nebo se prostě nedostavit na další aplikaci. Výhodou však je, že v případě léčby depotním antipsychotikem ošetřující lékař přesně ví, zda a od kdy je jeho pacient noncompliantní, což není málo. Při podezření na noncompliance u perorální léčby je vhodné provést vyšetření na stanovení plazmatické koncentrace antipsychotika (Therapeutic Drug Monitoring – TDM). V případě nulové hladiny či hladiny blízké nule je noncompliance prakticky jistá, v případě hladiny pod doporučeným terapeutickým rozmezím je situace složitější. Může se jednat o parciální noncompliance, ale také použití příliš nízké dávky u pacienta, např. v důsledku toho, že pacient je rychlý metabolizér nebo současně užívá induktor izoenzymu CYP 450, kterým je dané antipsychotikum metabolizováno (nemusí to být jen jiné léčivo, hladiny olanzapinu a zvláště klopazinu může výrazně snížit i kouření tabáku) (15–17). I v případě depotních antipsychotik, zvláště u antipsychotik I. generace, lze využít TDM (viz výše).

Za hlavní výhody depotních antipsychotik považuje např. Česková zlepšení adherence k léčbě, dále to, že není třeba připomínat medikaci, nejsou problémy s absorpcí z gastrointestinálního traktu, obchází se metabolismus prvního průchodu a není riziko náhodného nebo úmyslného předávkování. K nevýhodám řadí sníženou flexibilitu dávkování, to, že úprava na optimální dávku je časově náročnější, opožděný ústup nežádoucích účinků po vysazení a občasné kožní reakce v místě vpichu (18).

Jako důležitá se ukazuje i v případě použití depotních injekcí komunikace s pacientem. Např. ve studii z roku 2015 dokazují její auto-

ři, že změna v komunikačním stylu psychiatrů vedla u řady pacientů, kteří původně depotní medikaci odmítali, ke změně rozhodnutí (19). Ani souhlas s depotní medikací však nemusí problém s compliance vyřešit. Např. v recentně publikované studii se ukázalo, že riziko vysazení perorální antipsychotické medikace z jakékoli příčiny bylo vysoké (konkrétně 69%), avšak i u pacientů na depotní medikaci bylo toto riziko poměrně značné (57%), proto její autoři doporučují, aby i terapie dlouhodobě působícími antipsychotiky byla doprovázena strategiemi posilujícími adherenci k léčbě (20).

V roce 2011 byla publikována metaanalýza zpracovávající výsledky deseti randomizovaných dlouhodobých studií, které zařadily celkem 1 700 participantů. Metaanalýza ukázala, že depotní medikace signifikantně redukovala riziko relapsů (21). K jinému závěru došla metaanalýza Kishimota et al. publikovaná o tři roky později. Do ní byly zařazeny randomizované kontrolované studie (RCT) o délce alespoň šest měsíců srovnávající depotní a perorální antipsychotika. Zařazeno bylo celkem 21 studií s celkovým počtem 5 176 participantů. Co se týče rizika relapsů, bylo riziko u obou forem medikace obdobné (lepší se ukázala jen depotní antipsychotika I. generace, konkrétně depotní flufenazin). Autoři metaanalýzy zdůrazňují, že design RCT je méně reprezentativní pro situaci v podmínkách běžné klinické praxe (22). Výhody a nevýhody randomizovaných kontrolovaných studií versus naturalistických studií probírá podrobně např. Fagiolini se svými kolegy, přičemž zdůrazňuje, že populace pacientů v RCT je výrazně homogenní, existuje zde řada vylučovacích kritérií a studie je také prováděna za kontrolovaných podmínek speciálně vyškolenými pracovníky, které se mnohdy liší od podmínek běžné klinické praxe (častější a delší kontroly atd.) (23). K tomuto tématu se v český psané odborné literatuře vyjadřuje v roce 2014 i Příkryl a Příkrylová Kučerová (24).

K obdobnému výsledku jako metaanalýza Kishimota et al. došla i recentní metaanalýza, do které bylo zařazeno 21 RCT a která zkou-

mala rozdíl ve vysazení z jakékoli příčiny jako svůj primární výstup (konkrétně proporce ze všech randomizovaných pacientů, u kterých byla v průběhu jednotlivých studií medikace vysazena či změněna, a to z jakéhokoli důvodu). Rozdíl v tomto výstupu však nenalezla, jen v případě aripiprazolu se ukázala jeho depotní forma jako lepší. Nenalezla ani rozdíly ve svých sekundárních výstupech – ve vysazení pro nežádoucí účinky, extrapyramidové symptomy, zvýšení hladin prolaktinu (zde se jako mírně lepší jevil depotní risperidon oproti perorálnímu), přírůstek hmotnosti, nonresponsi, relaps a neúčinnost (zde byl mírně účinnější perorální olanzapin oproti depotní formě) (25).

Poněkud odlišného výsledku dosáhla jiná recentní metaanalýza RCT, která se však zaměřila na pacienty s kratším průběhem onemocnění. Zařazeno do ní bylo pět studií s celkovým počtem 1 022 pacientů. Dlouhodobě působící antipsychotika překonala perorální ve výstupech jako přerušení léčby pro neúčinnost a také pro nonadherenci, naopak nebyl rozdíl mezi přerušením léčby z jakékoli příčiny, z důvodu nežádoucích účinků či úmrtí, ani ve zlepšení psychopatologie měřené škálou Positive and Negative Syndrome Scale (26). Toto zjištění podporuje názor vyjádřený v Doporučených postupech psychiatrické péče IV, že depotní antipsychotika jsou vhodná právě u pacientů s kratším trváním onemocnění, u kterých je zvláště vysoké riziko noncompliance (27).

Další dvě metaanalýzy, zaměřené na srovnání bezpečnosti depotních a perorálních antipsychotik, nezjistily rozdíl v počtu všech závažných a ve více než 90% ostatních nežádoucích účinků (v případě depotních antipsychotik byla častější akineze, změny v hladinách LDL-cholesterolu a také anxieta; naopak u perorálních antipsychotik byly častější změny hladin prolaktinu); depotní a perorální antipsychotika se nelišila ani v riziku mortality (28, 29).

Většina studií se nezaměřuje na kvalitu života. Zajímavou výjimku tvoří recentně publikovaná studie, která zkoumala rozdíly mezi kvalitou

života na udržovací léčbě depotními antipsychotiky a perorálními antipsychotiky. Její autoři zjistili, že pacienti léčení depoty reportovali během terapie v průběhu šesti měsíců zlepšení takřka všech hodnocených složek kvality života v kontrastu s pacienty na perorální medikaci. Studie však byla poměrně malá a krátkého trvání, takže by její výsledky měly být ještě ověřeny, i tak ale představuje zajímavý příspěvek do debaty o místu depotních antipsychotik v léčbě schizofrenie (30).

Závěr

V současnosti máme k dispozici širokou nabídku dlouhodobě působících neboli depotních antipsychotik I. generace (flufenazin, flupentixol, haloperidol, zuklopentixol) i II. generace (aripiprazol, olanzapin, risperidon a paliperidon – ten je nově i k aplikaci jedenkrát za tři měsíce), což obohacuje naše možnosti v léčbě schizofrenie, případně jiných psychóz. I když některé údaje, pocházející především z randomizovaných kontrolovaných studií, nepotvrzují významné snížení počtu relapsů na depotní medikaci ve srovnání s perorální medikací, jeví se tato forma vhodná zejména u pacientů s kratším trváním onemocnění, jak i uvádějí současná doporučení Psychiatrické společnosti ČLS JEP a jak bylo prokázáno ve výše uvedené metaanalýze (27, 26). Ne vždy je ale těmto pacientům nabízena (18). Ani depotní medikace však sama o sobě nemůže vyřešit problém noncompliance, ale může v jeho řešení v podmínkách běžné klinické praxe napomoci. Naopak studie poměrně jasně ukazují, že není třeba se výrazně obávat nežádoucích účinků nebo dokonce rizika mortality, obojí je srovnatelné při užití perorální i depotní antipsychotické medikace.

Tato práce byla finančně podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) a projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

LITERATURA

1. Afluditen, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
2. Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. CNS Spectrums 2013; 18: 58–68.
3. Fluanxol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
4. Ustohal L, Ustohal L. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie. Čes a slov Psychiat 2017; 113(1): 26–31.
5. Haloperidol Decanoat-Richter, Souhrn údajů o přípravku, 2013.

6. Cisordinol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
7. Risperdal Consta, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
8. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Halanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951–962.

9. Xeplion, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
10. Trevicta, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
11. Zypadhera, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
12. Bushe CJ, Falk D, Anand E, Casillas M, Perrin E, Chhabra-Khanna R, Detke HC. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. BMC Psychiatry 2015; 15: 65.

13. Miyamoto S, Fleischhacker WW. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psych* 2017; 4: 117–126.
14. Abilify Maintena, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
15. Češková E, Vrzalová M. Optimalizace farmakoterapie schizofrenní poruchy. *Psychiatr praxi* 2012; 13(4): 156–159.
16. Šilhán P, Kacířová I, Hýža M, Uřínovská R, Češková E, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin léčiv v psychiatrii – možnosti a využití v praxi. *Psychiatr praxi* 2016; 17(1): 10–14.
17. Mayerová M, Turjap M, Ustohal L, Pivnička J, Češková E. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací olanzapinu a klopazinu. *Čes a slov Psychiatr* 2016; 112(4): 177–187.
18. Češková E. Postoje psychiatrů k depotní léčbě. *Psychiatr praxi* 2013; 14(3): 102–104.
19. Weiden PJ, Roma RS, Velligan DI, Alphas L, DiChiara M, Davidson B. The challenge of offering long-acting antipsychotic therapies: A preliminary discourse analysis of psychiatrist recommendations for injectable therapy to patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(6): 684–690.
20. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bezin J, Pariente A. Risk of discontinuation of antipsychotic long-acting injections vs. oral antipsychotics in real-life prescribing practice: a community-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 429–438.
21. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.
22. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40(1): 192–213.
23. Fagioli A, Rocca P, De Giorgi S, Spina E, Amodeo G, Amore M. Clinical trial methodology to assess the efficacy/effectiveness of long-acting antipsychotics: Randomized controlled trials vs naturalistic studies. *Psychiatry Res* 2017; 247: 257–264.
24. Přikryl R, Přikrylová Kučerová H. Jak číst výsledky klinických studií srovnávající dlouhodobě působící injekční a perorální antipsychotika v léčbě schizofrenie? *Čes a slov Psychiatr* 2014; 110(5): 259–263.
25. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017; 183: 10–21.
26. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2016; 246: 750–755.
27. Češková E, Přikryl R, Pěč O. Schizofrenie u dospělých. In Raboch J, Uhlíková P, Kellerová P, Anders M, Šusta M (eds.). *Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014; s. 44–51.
28. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016; 176: 220–230.
29. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2016; 42(6): 1438–1445.
30. Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, Talamba GA, Andrisano C, Boncompagni G, Manetti M, Ricca V, Ballerini A. LAI versus oral: A case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 2016; 37: 35–42.
31. Pečeňák J. Antipsychotiká. In Pečeňák J, Kořínková V (eds). *Psychofarmakologie*. Bratislava: Wolters Kluwer 2016; s. 249–357.