

Volba farmakoterapie u nemocných se schizofrenií a abúzem návykových látek

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3,4}, PharmDr. Lenka Sušilová⁵, MUDr. Libor Ustohal, Ph.D.^{1,2}

¹CEITEC MU, Brno

²Psychiatrická klinika LF a MU FN Brno

³KNP LF Univerzity Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

⁵Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno

Abúzus a/nebo závislost na návykových látkách je nejčastější komorbidita u schizofrenie. Je spojena s častějšími a delšími hospitalizacemi a ostatními indikátory špatné prognózy. Je také charakterizována vysokou nonadherencí a častými somatickými chorobami. Léčba schizofrenní poruchy s abúzem (duální diagnóza) je spojena s vyšším rizikem farmakokinetických i farmakodynamických interakcí. Základem léčby zůstávají antipsychotika, z nichž hlavně klopazin může snížit bažení a příjem návykové látky. Přes častý výskyt a klinické konsekvence máme k dispozici velmi málo kontrolovaných studií a zvláště v dlouhodobé léčbě zůstává tato komorbidita opomíjena.

Klíčová slova: abúzus/závislost, schizofrenie, duální diagnóza, léčba

Choice of pharmacotherapy in patients with schizophrenia and co-occurring substance use

Substance use disorder is the most frequent comorbidity in patients suffering from schizophrenia. It is associated with more frequent and longer hospitalizations and others indicators of a poor outcome. Further, schizophrenia with comorbid substance use disorder (dual diagnosis) is characterized by a high non-adherence and frequent somatic diseases. The main treatment is represented by antipsychotics. Especially clozapine may decrease the craving and amount of the abused substance. In spite of the high frequency and clinical consequences we have at our disposal very few controlled studies and particularly in the long-term treatment of schizophrenia a co-occurring substance use is neglected.

Key words: substance disorder, schizophrenia, dual diagnosis, treatment

Abúzus a/nebo závislost na návykových látkách je nejčastější komorbidita u schizofrenie, bývá označována jako duální diagnóza. Její prevalence je udávána 15–65 % v závislosti na typu látky. Mimo legálních látek (tabák a alkohol) je kanabis nejčastěji zneužívanou látkou, která se dostala do středu pozornosti jako možný rizikový faktor pro rozvoj schizofrenie (1).

Na rozdíl od USA a západní Evropy, kde se komorbidní abúzus návykových látek u nemocných se schizofrenií pohyboval v rozmezí 40–60 %, byl výskyt u nás nižší. Pražští autoři zjistili u hospitalizovaných v letech 1949–1989 duální diagnózu 2–7 % (2, 3). Jako možný důvod této disproporce je udáván dobrý přístup k lékařské péči a vysoký dohled státu. Dále je poukázáno na skutečnost, že po r. 1989 zůstal výskyt abúzu alkoholu u nemocných se schizofrenií stejný, ale došlo ke zvýšení abúzu zakázaných návykových látek, zřejmě pro jejich lepší dostupnost. Abúzus alkoholu zůstal výrazně nižší u pacientů se schizofrenií

než v obecné populaci. Tyto údaje jsou nesporně důležité v souvislosti s blížící se realizací reformy psychiatrie počítající s návratem nemocných se závažnými psychickými poruchami do společnosti.

Ze zakázaných návykových látek se u nás dostávají do popředí kanabinoidy – látky nacházející se v rostlinách konopí. Nejčastější aplikací je kouření. Akutní požití může vyústit v intoxikaci s projevy úzkostí i euforie, poruchy kontaktu s realitou (vnímání času, zostření smyslových vjemů), panické ataky, až deliria. Důsledky chronického užívání kanabinoidů vedou ke zvýšení tolerance a psychické závislosti. V kontextu se schizofrenií jsou kanabinoidy intenzivněji studovány vzhledem k tomu, že časné a přetrvávající užívání je spojeno s rozvojem psychózy a vede k poruše kognitivních funkcí (porucha pozornosti, paměti, v dlouhodobém důsledku pokles IQ, omezení schopnosti řízení motorového vozidla). Zatímco užívání kanabisu je považováno za rizikový faktor přispívající k rozvoji schizofrenie, zřejmě zprostředkovaný delta-9-tetra-

hydrokanabinolem (Δ^9 -THC), kanabidiol, druhý nejdůležitější fyto-kanabinoid, nemá psychotomimetický potenciál (4). První malé klinické studie s kanabidiolem u nemocných s psychózou ukazují, že by mohl být účinnou a velmi dobře tolerovanou antipsychoticky působící látkou. Je také zajímavé, že zlepšení bylo spojeno se zvýšenou hladinou anandaminů (5).

Zatímco u nás se vedou o legalizaci marihuany více či méně ostré diskuze, marihuana byla schválena pro léčbu posttraumatické stresové poruchy, Alzheimerovy choroby a Tourettova syndromu v mnoha státech USA. V této souvislosti je podnětná recentní studie, která zkoumala sílu důkazů jejich léčebného efektu. Studie zahrnovala publikace 1980–2015 týkající se zkoumané problematiky. Bylo nalezeno pouze 13/170 studií týkajících se léčebné účinnosti u lidí, žádná randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) a málo kvalitní studie s marihuanou, tetrahydrokanabinolem a nabilonem; autoři hodnotili sílu evidence jako velmi nízkou (6).

Duálna diagnóza je spojená s častejšími a delšími obdobiami hospitalizácie a ostatnými indikátory špatnej prognózy, vrátane zvýšeného počtu relapsů i u 1. epizod schizofrenie, nezamestnanosti, bezdomovectvom, sebevražednosti, násilím (1, 7). Veľveľa se svými spolupracovníkmi hodnotil prevalenciu násilí na základe chorobopisu u vzorku schizofrenikov (n 404) z roku 1949, 1969, 1989 a 2000. Zistili, že výskyt násilí zostával rovnaký a zneužitie nebolo v prípade násilných aktů u nemocných vedúcou príčinou. Došli k názoru, že hospitalizácia, keď je prístup k návykovým látkam veľmi limitovaný, do určitej miery chráni nemocného pred agresívnym a kriminálnym chovaním. Nemusí tak dochádzať k rastu násilí u nemocných so závažnými psychickými poruchami ako pozorované v niektorých krajinách. Ďalej autori uvádzajú, že počet odsouzených psychicky nemocných je možné považovať za nepriamy približný ukazovateľ kvality zdravotníckych služieb (2, 3).

Specifika liečby schizofrenie s abúzem/závislosťou na návykových látkach

Duálna diagnóza je charakteristická vysokou nonadherenciou, častou somatickou komorbiditou a zvýšeným rizikom farmakodynamických a farmakokinetických interakcií (8, 9, 10, 11).

Nonadherence

Nonadherence je až 8x vyššia než u pacientů bez abúzu/závislosti. Abúzus sám o sebe predstavuje významný prediktor nonadherence. Pacienti s abúzem rýchlejšie vysadzujú medikáciu (hlavne v akútnej fáze), zrejme preto, že sú citlivejšie k nežádúcim účinkom a obávajú sa interakcií. Pri podávaní APG1 je udávaný zvýšený výskyt motorických nežádúcich účinků (10, 11).

Somatická komorbidita

Somatickou komorbiditou nachádzame u viac než 30%. Abúzus alkoholu vedie k postihnutiu gastrointestinálneho traktu, kardiovaskulárneho systému, periférneho a centrálného nervstva. Chronické kúrenie marihuany je spojované s viscerálnou adipozitou a inzulínovou rezistenciou, z toho plyne odporúčenie,

aby sme sa u týchto nemocných vyhýbali podávaniu AP s výraznými metabolickými nežádúcimi účinkami. Centrálny a periférny sympatomimetický efekt pervitínu (krystalický metamfetamin) zvyšuje výrazne výskyt kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych komplikácií i u mladých a relatívne somaticky zdravých jedinců (8). Údaje zo zobrazovacích štúdií poukazujú na zníženie objemu kortikálnych a subkortikálnych štruktúr, ktoré je spojované hlavne s kanabinoídy. Úloha AP tu nie je jasná (9).

Farmakodynamické a farmakokinetické interakcie pri liečbe nemocných so schizofreniou a abúzem/závislosťou na návykových látkach

Alkohol a opioidy zvyšujú sedatívny efekt AP s histaminergnými vlastnosťami. Adrenergický efekt kokainu a amfetaminů zvyšuje kardiovaskulárny efekt AP, zneužitie kanabisu je ich anticholinergný efekt. Súčasný abúzus alkoholu a psychostimulancií vedie k vyššiemu vzestupu krvného tlaku (TK) než jednotlivé formy. Abúzus kokainu a nikotínu má synergistický účinok na zásobovanie myokardu kyslíkom, TK a kardiálnu kontraktilitu.

Nejviac údajů je o abúzu alkoholu. Alkohol a jeho liečba disulfiramom môže viesť k zníženiu hladín AP. Klozapin naopak môže zvyšovať hladiny kokainu. Pre častý abúzus viac návykových látok je nutné vzítať uvažovať, že alkohol zvyšuje hladiny metamfetaminu (zpomalenie jeho metabolismu) a súčasný abúzus alkoholu a kokainu zvyšuje riziko kardiotoxicity. TCA zvyšujú hladiny metadonu, karbamazepin je znižuje (9).

Léčba

Léčbou nemocných s duálnou diagnózou sa zaoberajú nedávno vyššie postupy Světové federácie spoločností biologických psychiatrie (1) a prehľad RCT u nemocných so schizofreniou a komorbidnou abúzem/závislosťou v období 1985–2015 (9).

Léčba AP

Oba citované zdroje sa zhodujú v tom, že AP zostávajú základom liečby u nemocných so schizofreniou a závislosťou/abúzem na návykových látkach.

Preferovaná sú AP2G, ktorá lépe, i keď nie celkom konzistentne, znižuje veľa srovnávaní s AP1G zneužitím a množstvom požívanej návykovej látky. Také je nutné brať uvažovať vysoký výskyt nedostačujúcej adhirencie. Ukazuje sa, že vysadenie AP1G (34%) je častejšie než AP2G (29%). 8 štúdií umožnilo nepriame srovnávanie jednotlivých AP2G, konkrétne risperidonu a olanzapínu. Vysadenie bolo častejšie na olanzapín 38% než na risperidon 23% (9).

AP v liečbe primárnej závislosti

V tomto smere máme limitované údaje, ktoré ukazujú, že AP znižujú zneužitie (ale chýbajú placebové štúdie) u primárnej závislosti na alkohole a olanzapín a quetiapín znižujú príjem alkoholu.

AP v liečbe špecifických závislostí u nemocných so schizofreniou a abúzem/závislosťou

AP pozitívne ovplyvňujú hlavne abúzus alkoholu a kanabisu, respektive je v tomto smere najviac údajů. Najviac dôkazů pre účinnosť má klozapín (5 RCT), avšak i ostatné AP2G (quetiapín, olanzapín a risperidon) môžu zmierniť abúzus. Relatívne viac bol študovaný komorbidný abúzus/závislosť na kokaine. AP1G (haloperidol) i AP2G (olanzapín, risperidon, quetiapín) znižovali zneužitie a príjem kokainu. Pokiaľ sa týka stimulancií, nebola AP účinná.

Klozapín má výjimečné postavenie. Znižuje zneužitie u komorbidného abúzu alkoholu (žiadna negatívna štúdia) a ostatných návykových látok (prevážne názor expertů a klinická skúsenosť). Aplikácia klozapínu je však limitovaná delšími titraciami, u abúzu alkoholu zvyšuje riziko nemoci krvetvorného systému (makrocytárna anémia, pancytopenia) a depresie kostnej drene, nelze vylúčiť potenciáciu klozapínovej kardiálnej toxicity (9).

Pre vysokú nonadherenciu sú nepochybné vhodné dlhodobé účinné injekčné (LAI) AP. Zatiaľ však bola publikovaná jediná RCT srovnávajúca LAI risperidonu v dávke 47,2 mg/2 týždne proti zuclopentixol dekanoátu 200 mg/3 týždne po dobu 6 mesiaců. LAI risperidon bol účinnější a vysadenie liečby bolo menej časté – 5% vs. 10% (12).

Léčba: další látky

TCA byla účinná jako adjuvantní léčba u závislosti na kokainu, jedná se převážně o starší údaje. Z anticravingových látek (používaných v léčbě primárních závislostí) jsou dostupná limitovaná data o léčbě komorbidní závislosti na alkoholu akamprosátem, naltrexonem a disulfiramem (může navodit psychózu, blokuje dopamin-betahydroxylázu) a komorbidní závislosti na opioidech metadonem a buprenorfinem (9).

Obecně je možno konstatovat, že kvalitní, zvláště RCT studie, zabývající se touto problematikou chybí. Většina již provedených studií má metodické nedostatky (chybí placebo větev, malé soubory, krátké studie, rozdílné dávkování) a také nutno vzít v úvahu, že žádná látka není v uvedené indikaci registrována (1, 9).

Brněnská data týkající se abúzu u hospitalizovaných nemocných s psychózou

Na brněnské psychiatrické klinice jsme retrospektivně hodnotili výskyt a farmakoterapii u pacientů s diagnózou schizofrenie a schizoafektivní porucha a komorbidním abúzem/závislostí, hospitalizovaných v období 2006–2011. Bylo analyzováno 946 chorobopisů 462 pacientů. Diagnóza abúzu a/nebo závislosti spočívala pouze na údajích nemocných a údajích v objektivní anamnéze, tj. konstatování, že nemocní měli či neměli problémy s některou ze sledovaných návykových látek bez dalších údajů. Abúzus/závislost zahrnoval legální a nelegální návykové látky a byl zjištěn u 230 (49,8%) pacientů, signifikantně častěji mužů (62%) než u žen (28%). Nejčastější užívanou návykovou látkou byl v sestupném pořadí nikotin, kanabinoidy, alkohol, amfetamin a jeho deriváty. V léčbě byla nejčastěji používána AP 2G, risperidon, olanzapin a klozapin. Klozapin, anxiolytika a kombinace AP byly signifikantně častěji podávány u nemocných s duální diagnózou (13). O nejčastěji užívané návykové látce, nikotinu, je řada mýtů. Např. není jasné, zda hlavní příčinou kouření je u nemocných se závažnými psychickými poruchami automedikace (14). Bylo zjištěno, že nikotin může mít mírný, akutní vliv na

zlepšení kognice u nemocných se schizofrenií. Nikotin však není vhodný pro klinické užití vzhledem k nežádoucím účinkům, rozvoji závislosti a desenzitizaci nikotinových receptorů. Nicméně agonisté nikotinových receptorů mohou zlepšovat a stimulovat kognici (15). V popředí zájmu jsou dnes agonisté alfa-7 nikotinových acetylcholinových receptorů a předběžné údaje naznačují jejich pozitivní roli v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie (16). Také obecný názor, že u psychicky nemocných je nezájem přestat kouřit a malá úspěšnost odvykání (celková úspěšnost dle reálného odhadu se udává 10–15 %, u psychicky nemocných je nižší, odvisí od intervencí) nemá dostatečné opodstatnění. Je skutečností, že při akutní manifestaci psychózy je kouření problémem s nízkou prioritou a kouření je v psychiatrických zařízeních tolerováno (14). Kouření u psychicky nemocných může vést k akceleraci katabolismu psychofarmak, představuje bariéru integrace do společnosti a finanční zátěž. Intervence jsou stejné jako u psychicky zdravých a mají významné konsekvence pro zdravotní stav (přestat kouřit ve 25–34 letech znamená v průměru navíc 10 roků života). Kouření je nepochybně velkým zdravotním rizikem a přestat kouřit by mělo být součástí dlouhodobého léčebného plánu u psychicky nemocných (14).

Doporučení pro praxi

Na základě dostupné literatury lze formulovat některá bazální doporučení.

Ze skupiny APIG jsou výhodnější vysoce potentní APIG vzhledem k malému riziku potenciace antiadrenergických, antihistaminergních a anticholinergních nežádoucích účinků způsobených návykovými látkami. Z druhé strany u haloperidolu je možnost neurotoxicity pro extrapyramidové účinky (17, 9).

Jako 1. volbu z AP lze u nemocných s duální diagnózou doporučit v současné době risperidon, i když nebyla prokázána jeho superiorita nad ostatními AP2G, z následujících důvodů: účinnost perorálního risperidonu byla prokázána ve 4 RCT, je k dispozici 1 pozitivní RCT s LAI risperidonem, risperidon má relativně střední riziko rozvoje extrapyramido-

vých a metabolických nežádoucích účinků a vede k malé, klinicky irelevantní prolongaci QcT.

Olanzapin je možno považovat za 2. volbu; provedené RCT sice poskytují evidenci o účinnosti, avšak roli hrají jeho metabolické nežádoucí účinky.

3. volbou je klozapin vzhledem k nežádoucím účinkům a možným komplikacím, podobně jako v léčbě schizofrenní poruchy, i když máme nejvíce důkazů o jeho účinnosti u této subpopulace nemocných.

V rámci doporučení u jednotlivých typů závislosti na základě existujících RCT lze preferovat olanzapin nebo haloperidol u abúzu kokainu a klozapin nebo ziprasidon při abúzu kanabisu (9, 1).

V budoucnosti by bylo vhodné zaměřit se na aripiprazol. U primární závislosti na alkohol aripiprazol snižuje bažení a množství návykové látky ve srovnání s placebem a v některých parametrech byl lepší než naltrexon (18).

Shrnutí a závěry

Komorbidní abúzus/závislost není příliš zohledňován při volbě akutní léčby a doporučení pro ambulantní léčbu u nemocných se schizofrenní poruchou; volba spíše odráží závažnější obraz nemoci. Lékaři často nezvažují možnost klasické odvykací léčby při dosažení remise. Při údajích o abúzu/závislosti je nutné monitorování této problematiky. U většiny se jedná spíše o abúzus než závislost, proto by mohla preventivní opatření zabránit vývoji závislosti. Budoucí doporučené postupy by měly zahrnout diagnostiku a léčbu duálních diagnóz. Je nutné provést další RCT zaměřené na terapii specifických závislostí. Perspektivní jsou i nefarmakologické přístupy, vycházející ze znalostí o dysfunkčních neurálních sítích. Problematické nemocných s duální diagnózou je třeba věnovat zvýšenou pozornost zvláště v současné době, kdy je vyvíjena snaha o minimalizaci hospitalizací a posílení komunitní péče.

Literatura

1. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 3: Update 2015, management of special circumstances: Depression suicidality,

- substance use disorders and pregnancy and lactation. *W J Biol Psychiatry* 2015; 16: 142–170.
2. Vevera J, Hubbard A, Vesely A, Papezova H. Violent behaviour in schizophrenia Retrospective study of four independent samples from Prague, 1949 to 2000. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 426–430.
3. Vevera J, Svarc J, Grohmannova K et al. An increase in substance misuse rather than other mental disorders has led to increased forensic treatment rates in the Czech Republic. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 380–387.
4. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 2015; 162: 153–161.
5. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biol. Psychiatry* 2016; 79: 604–612.
6. Wilkinson S, Radhakrishnan R, D'Souza DC. A systematic review of the evidence for medical marijuana in psychiatric indications. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1050–1064.
7. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, et al. Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 248–254.
8. Huang MCh, Yang SY, Lin SK et al. Risk of cardiovascular diseases and stroke events in amphetamine users. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1396–1403.
9. Azorin Jm, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. *Exper Opin Pharmacother* 2016; 17: 231–253.
10. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication non-compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47: 853–858.
11. Smelson DA, Tunis SL, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Ascher-Svanum H. Antipsychotic treatment discontinuation among individuals with schizophrenia and co-occurring substance use. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 666–667.
12. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 531–539.
13. Češková E., Sušilová L, Ustohal L. Volba farmakoterapie u nemocných schizofrenií a abúzem návykových látek. Abstrakta Jesenného psychofarmakologického symposia Psychofarmakologické sekce SPS SLS, na Domaši 25.–27. 11. 2016 s tématem: „Polypragmázia /polymorbidita v psychiatrii“.
14. Schroeder SA. Smoking cessation should be an integral part of serious mental illness treatment. *World Psychiatry* 2016; 15: 175–176.
15. Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–4772.
16. Kalkman HO, Feuerbach D. Modulatory effects of $\alpha 7$ nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2511–2530.
17. Tardy M, Huhn M, Kissling W, Engel RR, Leucht S. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009268. doi: 10.1002/14651858.CD009268.pub2.
18. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 123–129.

Článok je prevzatý z:
Psychiatr. praxi 2017; 18(1): 26–28

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC MU, Brno, Psychiatrická klinika LF
a MU FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz