

Liečba rezistentnej schizofrénie kombináciou klozapínu a depotného aripiprazolu

MUDr. Zdenka Trokanová

II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica Veľké Zálužie

Predkladáme kazuistiku 34-ročnej pacientky liečenej pre schizofréniu od 18 rokov života, ktorá bola doteraz 20-krát hospitalizovaná v rôznych psychiatrických zariadeniach pre dekompenzácie ochorenia aj v dôsledku nedostatočnej ambulantnej spolupráce. V anamnéze má niekoľko závažných samovražedných pokusov. V jej liečbe bola využitá celá paleta dostupných antipsychotík prvej aj druhej generácie, vrátane depotných, a elektrokonvulzívna liečba. Napriek tomu sa nedarilo udržať pacientku v remisii. Najmä v posledných rokoch výrazne priberala na hmotnosti. Pre relaps ochorenia počas užívania klozapínu bola hospitalizovaná na našom oddelení v roku 2016. Kombinovaná liečba depotným aripiprazolom a klozapínom priniesla pacientke najdlhšiu remisiu v doterajšom priebehu ochorenia.

Kľúčové slová: rezistentná schizofrénia, adherencia, klozapín, depotný aripiprazol, remisija

Treatment of resistant schizophrenia by the combination of clozapine and LAI aripiprazole

We present a case report of a 34-year-old female patient treated for schizophrenia since 18 years of age, who has been hospitalized 20 times in various psychiatric facilities for relapse of the disease, also due to insufficient outpatient compliance. She has a history of several serious suicide attempts. A wide variety of first and second generation antipsychotics, including long-acting injections (LAI) and electroconvulsive treatment, have been used in her treatment. However, it was not possible to keep the patient in remission. Especially in recent years, the patient has significantly gained weight. She was hospitalized at our department in 2016 for relapse despite of clozapine treatment. The combined treatment with LAI aripiprazole and clozapine provided the patient with the longest remission in the course of the disease.

Key words: treatment-resistant schizophrenia, adherence, clozapine, LAI aripiprazole, remission

Psychiatr. prax, 2018,19(4):158-162

Úvod

Schizofrénia typicky začína na prelome adolescencie a ranej dospelosti a postihuje tak mladých ľudí v období, keď by mohli prežívať najlepšie roky svojho života. Ochorenie má výrazný sklon k relapsom, čo má závažné konzekvencie pre funkčnosť pacientov. Patrí medzi najčastejšie príčiny invalidity ľudí v produktívnom veku vo svete. Spolupráca pacientov v liečbe je často nedostatočná, preto je v súčasnosti diskutovanou témou širšie uplatnenie depotných antipsychotík druhej generácie v liečbe schizofrénie už v jej skorších fázach a možnosti zvrátenia nepriaznivého priebehu a vyústenia ochorenia. Terapeutické odporúčania preferujú monoterapiu antipsychotikami, pri jej zlyhaní je však v klinickej praxi bežnou stratégiou kombinovaná liečba až polypragmázia. Voči liečbe rezistentná schizofrénia je spojená so zníženou kvalitou života, častejšími hospitalizáciami a zvýšenou sociálnou a ekonomickou záťažou (1, 2). Predkladaná kazuistika demonštruje nepriaznivý priebeh ochorenia so všetkými

jeho atribútmi: početné hospitalizácie, samovražedné pokusy, invalidita, obezita, a komplikované hľadanie účinnej farmakoterapeutickej stratégie.

Kazuistika

Dnes 34-ročná pacientka je psychiatricky liečená od 18 rokov veku pre schizofréniu. Po prvýkrát bola hospitalizovaná v roku 2003, v klinickom obraze vtedy aj pri ďalších relapsoch ochorenia dominovali religiózne a paranoidné bludy, optické a auditívne verbálne halucinácie (subjektívne: „počula som Satana, ako mi prikazoval, komentoval správanie, som ním posadnutá, viackrát som sa chcela zabiť, rovnaká príčina, mala som pocit, že Satan mi berie myšlienky, vedel čo si myslím, počul to, vedel všetko o mne... susedia o mne rozprávajú, minule som videla Satana v čiernom plášti, s červenými očami“).

Od roku 2008 pacientka pobe-
rá invalidný dôchodok, býva s matkou. Pacientka sa s matkou často sťahovala kvôli jej práci, preto sa menili ambulantní psychiatri aj zariadenia, v ktorých bola

hospitalizovaná. Počas prvých 14 rokov priebehu ochorenia bola 20-krát hospitalizovaná v rôznych psychiatrických zariadeniach na Slovensku a v Českej republike. Hospitalizácie trvali rôzne dlho, od 3 týždňov až po 5 mesiacov. Podľa dostupnej dokumentácie strávila pacientka v nemocnici doteraz spolu minimálne 2 roky a 7 mesiacov. Zadokumentovaných má 9 suicidálnych pokusov, prevažne išlo o intoxikácie liekmi, raz porezanie zápästia a raz pokus o obesenie. K hospitalizáciám pre dekompenzácie ochorenia dochádzalo po svojoľnom vynechaní medikácie, ale aj pre relaps ochorenia napriek dodržiavaniu ambulantnej liečby (pri podávaní depotných antipsychotík). V rámci farmakoterapie boli u pacientky postupne použité antipsychotiká prvej aj druhej generácie – haloperidol, levomepromazin, risperidon, amisulprid, olanzapín, kvetiapín, paliperidon. V priebehu hospitalizácií bola liečba opakovane augmentovaná elektrokonvulzívnou terapiou.

Počas hospitalizácie v našom zariadení v roku 2011 bolo pacientke

prvýkrát ordinované depotné antipsychotikum haloperidol decanoát v kombinácii s perorálnym olanzapínom, ale v krátkom čase po prepustení došlo k relapsu a bola hospitalizovaná na rajónovom psychiatrickom oddelení. V roku 2012 v Psychiatrickej nemocnici Hronovce začali liečbu depotným risperidonom. Pri tejto liečbe bol stav pacientky ambulantne stabilizovaný rok, po roku napriek podávaniu injekcií prišlo k relapsu ochorenia s nutnosťou hospitalizácie. Počas hospitalizácie v našom zariadení v roku 2013 sme pristúpili ku kombinovanej liečbe paliperidonom palmitátom a perorálnym olanzapínom. Opäť nasledovalo takmer ročné obdobie stability, po ktorom znovu prichádza k relapsu napriek farmakoterapii. Nasledovali tri hospitalizácie na rajónovom psychiatrickom oddelení s krátkymi iba 4-mesačnými rozstupmi (z prvej hospitalizácie bola pacientka prepustená na perorálnom olanzapíne, z druhej na perorálnom kvetiapíne). Z tretieho pobytu bola pacientka prepustená na depotnom olanzapíne. Aj toto depotné atypické antipsychotikum zabezpečilo pacientke rok trvajúce obdobie bez hospitalizácie. Skončilo sa tým, že pacientka v suicidálnom úmysle požila depotný olanzapín (subjektívne: „prášok zarobila do malinovky a vypila – dve 405-ky a jednu 300-ku“). S príznakmi intoxikácie bola hospitalizovaná na metabolickej jednotke intenzívnej starostlivosti, klinicky bola prítomná somnolencia, bradypsychizmus. Po nešpecifickej detoxikačnej liečbe sa stav plne upravil. Následne na psychiatrickom oddelení bola zrealizovaná séria elektrokonvulzívnej liečby, do terapie bol napokon zavedený klopazín v dávke 150 mg pro die a pacientka bola prepustená do ambulantnej liečby. O mesiac neskôr, v auguste 2016 ju odporučila ambulantná psychiatricka na hospitalizáciu u nás, pretože pacientka jednak zle tolerovala liečbu klopazínom (po liekoch denne zvracala, bola utlmená, málo aktívna) a zároveň došlo k novej exacerbácii psychotickej symptomatiky (subjektívne: „má hlasy, má strach z ľudí, myslela si, že jej z choroby pomôže Boh prostredníctvom TV Lux“).

Pri výške 156 cm vážila pacientka pri prijímaní na naše oddelenie 87 kg, BMI

35,7. Od ostatnej hospitalizácie u nás v roku 2013 pribrala 15 kg. Zvolili sme kombinovanú liečbu, klopazín sme ponechali a v priebehu hospitalizácie titrovali dávku do 200 mg pro die (ďalšie zvyšovanie pacientka netolerovala) a pridali sme aripiprazol v dávke 15 mg pro die. Liečba bola augmentovaná elektrokonvulzívnu terapiou (6-krát). Po zlepšení stavu, odznení psychotickej symptomatiky a subjektívneho dyskomfortu, pacientka absolvovala skupinovú psychoterapiu psychóz v trvaní 6 týždňov a bola prevedená na depotný aripiprazol v dávke 400 mg 1-krát mesačne, z dôvodu opakujúcej sa predchádzajúcej nonadherencie pri perorálnej liečbe. Pri prepustení po 2-mesačnej hospitalizácii vážila pacientka 79 kg (úbytok 8 kg), BMI poklesol na 32,4. Podľa katamnestických údajov z ambulancie zo septembra 2018 je po 2 rokoch stav pacientky naďalej dobre kompenzovaný, dávka klopazínu bola postupne redukovaná na 100 mg pro die. Ide o najdlhšiu remisiu v doterajšom priebehu ochorenia pacientky.

Diskusia

Farmakorezistentná schizofrénia

Približne jedna tretina pacientov so schizofréniou nedostatočne odpovedá na antipsychotickú liečbu a sú označení ako rezistentní (3). Rozlišujú sa dva rôzne typy farmakorezistencie. Častejšia je skorá rezistencia, teda rezistencia od začiatku liečby ochorenia. V prvých 6-tich mesiacoch liečby sa nedosiahne ani jedno obdobie remisie. V menšej podskupine pacientov sa rozvíja farmakorezistencia až po niekoľkých relapsoch, hovoríme o neskorej rezistencii. V úvode je liečbou dosiahnutá iniciálna odpoveď a symptomatická remisia trvajúca minimálne 6 mesiacov, ale v neskoršom priebehu ochorenia už pacienti na liečbu ne-klopazínovými antipsychotikami neodpovedajú (1). Druhý variant zodpovedá priebehu ochorenia u nami prezentovanej pacientky.

Pri zvažovaní farmakorezistencie u pacienta je nutné v prvom rade odlišiť pseudorezistenciu. Pseudorezistencia je zapríčinená nedostatočným ovplyvnením cieľových D2/3 dopamínových receptorov

v mozgu antipsychotikami. Časť pacientov je tzv. rýchlymi metabolizérmi a vyžadujú vyššie dávky antipsychotík, než je bežné. Sú nositeľmi genetickej varianty ovplyvňujúcej enzýmy pečene, ktoré metabolizujú antipsychotiká. Je to jav prekvapivo častý, týka sa 5-10 % populácie. Ďalšou príčinou sú induktoři cytochrómu P450 ako je tabak a niektoré lieky (napr. karbamazepín), ktoré môžu signifikantne zvýšiť metabolizmus antipsychotík. Najčastejšou príčinou pseudorezistencie však zostáva nedostatočná adherencia pacientov so schizofréniou k liečbe. Je dôsledkom chýbania náhľadu, narušenia kognitívnych funkcií a stigmy (1).

Čím dlhšie liečba trvá, tým je väčšia pravdepodobnosť nedostatočnej adherencie. V strednodobom horizonte sa pohybuje od 11,6 % podľa údajov získaných od pacientov, po 58,4 % podľa štúdií používajúcich sérové koncentrácie antipsychotík. Nonadherencia bola najsilnejším prediktorom relapsu spomedzi 20-tich premenných v siedmich dlhodobých štúdiách a zvyšuje možnosť relapsu o 400 %. V štúdiu porovnávajúcej jedincov, ktorí boli nonadherentní viac ako mesiac v priebehu 18-mesačného sledovania, s jedincami kontinuálne liečenými, mali nonadherentní pätnásobne vyššiu šancu na relaps (4). Popri zvýšenom riziku relapsov je nonadherencia spojená aj s častejšími hospitalizáciami a samovražednými pokusmi, neuspokojivým celkovým vyústením ochorenia s jeho klinickými a ekonomickými dôsledkami. Prediktormi nonadherencie sú komorbídna závislosť od alkoholu a zneužívanie návykových látok všeobecne, samostatné bývanie a hostilita. Zaujímavosťou je, že jedinci so suboptimálnou adherenciou mali väčší body mass index (BMI) než jedinci s kontinuálnou liečbou. Každý bod BMI znamenal zvýšenie pravdepodobnosti nonadherencie o 2% (5).

Farmakologickou možnosťou ako zlepšiť adherenciu sú depotné antipsychotiká. V praxi nie sú dosiaľ využívané dostatočne z rôznych dôvodov, často nemedicínskych (ekonomické a administratívne prekážky). Rozdiely v miere ich používania sú nielen medzi jednotlivými psychiatrami, ale aj medzi krajinami. Prieskum medzi expertmi na problema-

tiku v USA ukázal, že považujú depotné antipsychotiká za vhodnú možnosť pre jedincov so známou nonadherenciou alebo otáznou adherenciou. Okrem toho vidia depotné antipsychotiká ako adekvátnu liečbu pre pacientov so závažnejším klinickým obrazom, nedostatočnou sociálnou podporou alebo pre pacientov s vysokým rizikom relapsu (6). Naproti tomu odporúčenia vytvorené na základe konsenzu expertov Francúzska odporúčajú depotné antipsychotiká druhej generácie ako liečbu prvej línie už v začiatkoch ochorenia (t. j. po prvej epizóde schizofrénie) a pre každého pacienta, u ktorého je indikovaná udržiavacia liečba. Teda nie len pre malú podskupinu nespolupracujúcich pacientov s častými relapsami alebo pre tých, ktorí predstavujú riziko pre okolie. Mali by byť ako liečba prvej voľby systematicky navrhované väčšine pacientov, ktorí potrebujú dlhodobú antipsychotickú liečbu (2).

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách (RCT) nebol pri porovnávaní depotných a perorálnych foriem antipsychotik zistený signifikantný rozdiel v prevencii relapsov. Nie je to prekvapivé zistenie, nakoľko do RCT sú z pochopiteľných dôvodov zaradovaní pacienti, ktorí sú spolupracujúci a majú menej závažnú symptomatiku. Okrem toho sú počas trvania štúdie dôslednejšie vyšetřovaní a sú pod intenzívnejšou kontrolou než v bežnej praxi (4).

V metaanalýze zrkadlových štúdií, ktoré sa viac približujú reálnej klinickej praxi a kde je každý participant sám seba „kontrolným subjektom“, porovnanie vyšlo výrazne v prospech depotných foriem antipsychotík. Pri depotnej liečbe mali participanti o 57 % nižšie riziko ďalšej hospitalizácie než pri perorálnej (7). Predkladaná kazuistika potvrdzuje tieto nálezy. Pri užívaní perorálnej medikácie bola ďalšia hospitalizácia pacientky len otázkou týždňov až pár mesiacov, zatiaľ čo po nastavení na depotné antipsychotiká druhej generácie bola stabilizovaná vždy aspoň rok.

Klozapín

Klozapín je stále považovaný za zlatý štandard v liečbe farmakorezistentnej schizofrénie (3). Mal by byť ordinovaný pacientom, ktorí majú perzistujúce

a klinicky významné pozitívne príznaky, napriek liečbe dvomi antipsychotikami v dostatočnej dávke a dostatočne dlho (1). Klozapín je vysoko účinný na pozitívne psychotické príznaky, znižuje suicidálnu, hostilitu, redukuje mortalitu (1, 8). Rozsiahla sieťová metaanalýza Leuchta a spolupracovníkov z roku 2013 skúmala celkovú účinnosť 15-tich rôznych antipsychotík a ukázala, že klozapín bol lepší než všetky ostatné antipsychotiká (9). Používanie klozapínu v posledných rokoch vo väčšine krajín stúplo, stále je však využívaný nedostatočne (10). A dodávame, zväčša neskôr v priebehu ochorenia, než odporúčajú guideliney pre liečbu schizofrénie. Jeho širšie použitie, najmä v účinných dávkach, môže byť limitované vedľajšími účinkami relevantnými z hľadiska ohrozenia života, ako je agranulocytóza, kardiomyopatia, delírium alebo epileptické záchvaty. Tým vzniká ďalšia podskupina zdanlivo rezistentných pacientov, ktorí liečbu netolerujú. Vedľajšie účinky klozapínu, ktoré síce nie sú fatálne, ale zasa pre pacienta obťažujúce, ako hypersalivácia, priberanie na hmotnosti a sedácia, ešte znižujú už aj tak nízku mieru adherencie u schizofrénnych pacientov a rovnako tiež zvyšujú sebastigmatizáciu a znižujú sebahodnotenie (3). Okrem toho je klozapín spájaný so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, klinicky signifikantne zvyšuje hmotnosť, je spojený s dyslipidémiou, hypertenziou, diabetom II. typu a infarktom myokardu (8).

Dôležité je podotknúť, že 40-70 % pacientov so schizofréniou neodpovedá dostatočne dokonca ani na liečbu klozapínom. Ďalšími faktormi, ktoré môžu mať vplyv na nedostatočnú odpoveď na liečbu klozapínom, sú komorbídne užívanie návykových látok, neadekvátna dĺžka liečby a nedostatočné dávkovanie (3).

Úloha aripiprazolu

Aripiprazol patrí k prolaktín šetriacim antipsychotikám a nie je spojený s významnejším priberaním na hmotnosti a metabolickými zmenami, vrátane glukózového metabolizmu a lipidov u pacientov so schizofréniou. Pri prechode na aripiprazol z liečby antipsychotikami, ktoré majú vysokú potenciu pre zvýšenie prolaktínu, sa hladiny prolaktínu vý-

znamne a rýchlo znižujú, dokonca znižuje hladiny prolaktínu aj pokiaľ je pridaný do kombinácie k risperidónu (8). Nízka miera vedľajších účinkov aripiprazolu môže byť dôvodom vysvetľujúcim zistenia Azekawu a kol. o signifikantne dlhšom čase do prerušenia liečby v porovnaní s olanzapínom, risperidónom a blonanserínom u pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou. Toto má veľký význam, pretože tolerabilita je dôležitá najmä z pohľadu dlhodobej liečby a nonadherencia a skoré prerušenie liečby môže byť v kauzálnom vzťahu so supponovanou rezistenciou voči liečbe (11).

Kombinácia aripiprazolu a klozapínu

Odporúčania ponechávajú kombináciu s druhým antipsychotikom ako poslednú možnosť liečby po zlyhaní klozapínu, pri jeho intolerancii alebo odmietnutí. Kombinovaná liečba antipsychotikami nesie so sebou riziko liekových interakcií, zníženia adherencie kvôli zložitej liekovej schéme, zvýšenia sa nákladov na liečbu a zvýšeného výskytu vedľajších účinkov (12).

Kombinácia aripiprazolu a klozapínu nemá významné farmakokinetické interakcie, ako je napríklad vplyv na plazmatické hladiny, pretože sú metabolizované rôznymi izoformami cytochrómu P450 (3, 8).

Pridanie aripiprazolu ku klozapínu zlepšuje metabolické parametre. V randomizovanej dvojito-zaslepanej placebo kontrolovannej štúdií Fleischhackera a kol. z roku 2010 pridanie aripiprazolu ku klozapínu bolo spojené so signifikantným znížením hmotnosti a BMI, obvodu pása, celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, nedošlo k zmenám HDL cholesterolu (13). Podobné výsledky referuje Fan a kol. v RCT z roku 2013: v dôsledku prídavnej liečby aripiprazolom u pacientov so schizofréniou na klozapíne sa zlepšil glukózový metabolizmus, znížil LDL cholesterol a znížila sa telesná hmotnosť (14). Nejednoznačné sú výsledky štúdií týkajúce sa ovplyvnenia symptómov schizofrénie. Kazuistiky a kazuistické série referujú u pacientov nedostatočne kompenzovaných na klozapíne po pridaní aripiprazolu aj o zlepšení psychotických symptómov a negatívnej symptomatiky,

u nás napr. Izáková a kol. v r. 2011 (15), Minářová a kol. 2013 (16). Vo vyššie popísanej štúdiu Fleischhacker a kol. sa však jednoznačné symptómové zlepšenie nepotvrdilo (13).

V nedávnej metaanalýze, ktorú publikoval Galling a kol. (2017) bola kombinácia s ďalším antipsychotikom lepšia ako pokračujúca monoterapia, čo sa týka celkovej redukcie symptómov, ale bolo to zjavné len v otvorených štúdiách nižšej kvality a nie v dvojito-zaslepených a vysoko kvalitných štúdiách. Naproti tomu štúdie vysokej kvality potvrdili, že prídanie parciálneho D2 agonistu (aripirazol) k predchádzajúcej liečbe D2 antagonistom bolo spojené so signifikantnou redukciami negatívnych príznakov. Okrem toho kombinácia predchádzajúceho lieku s aripirazolom viedla k zníženiu hladiny prolaktínu a zníženiu telesnej hmotnosti (12).

Niektoré práce popisujú možnosť redukcie dávky klozapínu pri kombinácii s aripirazolom (17). Takáto stratégia môže pomôcť pacientom, ktorí klozapín horšie tolerujú (3).

Údaje z observačných štúdií

Dôležitým príspevkom k diskusii o možnostiach prevencie relapsu sú observačné štúdie zrealizované na podklade údajov z národných registrov zdravotníckej starostlivosti v Škandinávii. Predmetom skúmania bolo zistiť, či existujú rozdiely medzi jednotlivými antipsychotikami, ich aplikačnými formami a liečebnými stratégiami v prevencii rehospitalizácie. Výsledky sú o to cennejšie, že odrážajú reálnu prax a neselektovanú populáciu pacientov so schizofréniou (18, 19).

Celoštátne dáta z fínskych registrov zdravotníckej starostlivosti boli zbierané prospektívne o všetkých osobách, ktoré boli hospitalizované kvôli schizofréni počas rokov 1972-2014. Celkovo bolo 62 250 osôb zaradených do kohorty prevalencie a 8719 do kohorty incidencie (prvé epizódy schizofrénie). Sledovanie začalo v r. 1996 a porovnávalo sa riziko hospitalizácie počas užívania antipsychotík a počas neužívania liekov, pričom pacient bol sám sebe zároveň kontrolou, aby sa eliminovalo skreslenie pri výbere (*selection bias*) a porovnávalo sa porovnateľné. Najnižšie riziko rehos-

pitalizácie pri monoterapii bolo v oboch kohortách pacientov (u chronických pacientov aj po prvej epizóde schizofrénie) pri užívaní klozapínu a depotných antipsychotík. Depotné antipsychotiká boli spojené s nižším rizikom hospitalizácie na psychiatrii aj celkovo z akejkoľvek príčiny, než ich perorálne ekvivalenty. Depotný olanzapín a klozapín mali najnižšie riziko hospitalizácie vo všetkých analýzách (18). Potvrdilo sa, že klozapín napriek vyššie zmieneným vedľajším účinkom, kardiovaskulárnym a metabolickým efektom, nevedie k častejším hospitalizáciám (20).

Podobné výsledky mala švédská štúdia čerpajúca z celonárodných databáz údaje o všetkých pacientoch, liečených pre schizofréniu vo veku 16-64 rokov (29 823 pacientov v kohorte celkovej prevalencie a 4 603 pacientov v kohorte incidencie – novodiagnostikovaných), pričom sledovanie trvalo od roku 2006 do roku 2013. Spomedzi prvých ôsmich antipsychotík v monoterapii, ktoré boli signifikantne lepšie v prevencii ďalšej hospitalizácie v porovnaní s neužívaním žiadnych liekov, bolo šesť depotných antipsychotík a dve perorálne – klozapín a olanzapín. Riziko rehospitalizácie bolo najnižšie počas monoterapie depotným paliperidonom, nasledoval depotný zuclopenthixol a klozapín. Depotné antipsychotiká boli spojené s podstatne nižším rizikom hospitalizácie než ich perorálne ekvivalenty. Klozapín a všetky depotné antipsychotiká boli spojené s nižším rizikom zlyhania liečby v porovnaní s (vo Švédsku) najširšie používaným perorálnym olanzapínom. Riziko rehospitalizácie u pacientov po prvej epizóde schizofrénie bolo o 32 % nižšie pri podávaní depotného antipsychotika v porovnaní s jeho perorálnym ekvivalentom (19).

Z rovnakej vzorky pacientov boli abstrahované dáta týkajúce sa mortality u pacientov so schizofréniou, sledovanie trvalo 7,5 roka. Riziko úmrtia bolo o viac ako 50% nižšie počas užívania akéhokoľvek antipsychotika, než pri neužívaní liekov. Najnižšia mortalita bola zistená pri depotných antipsychotikách druhej generácie. Pričom pacienti na depotných antipsychotikách mali za sebou vyšší počet hospitalizácií, suicidálnych

pokusov, častejšie zneužívali návykové látky a vo všeobecnosti mali menej zdravý životný štýl. Riziko úmrtia bolo o 33 % nižšie počas aplikovania depotnej formy konkrétneho antipsychotika v porovnaní s perorálnym užívaním toho istého lieku. Spomedzi jednotlivých preparátov bol levomepromazín spojený s najvyššou mortalitou, naopak najnižšia mortalita sa ukázala pri depotnom paliperidone a perorálnom aripirazole (pozn. depotný aripirazol nebol zahrnutý do štúdie) (20).

Záver

Prezentovaná kazuistika je prípadom z bežnej klinickej praxe. Hľadanie tej správnej liečby pre pacienta niekedy trvá pridlho a nájdené riešenie nikdy nemôžeme považovať za definitívne. Do hry vstupuje priveľa faktorov a nie všetky sú predvídateľné a ovplyvniteľné.

Pri vysokej miere nonadherencie pacientov so schizofréniou je hlavnou úlohou udržať kontinuitu liečby, ktorá pomáha predísť relapsu ochorenia a hospitalizácii. Depotné formy antipsychotík sú v podmienkach reálnej praxe efektívnejšie v prevencii relapsov ako perorálne (okrem klozapínu), čomu nasvedčujú nedávno publikované výsledky observačných štúdií na obrovských súboroch pacientov. Existujú rozdiely v efektivite a znášateľnosti medzi jednotlivými preparátmi. Absencia vedľajších účinkov a výborná znášateľnosť má význam najmä z hľadiska dlhodobej liečby a prispieva k lepšej spolupráci pacienta. Príspevok by mal byť povzbudením k širšiemu používaniu depotných antipsychotík druhej generácie, ide o medicínu založenú na dôkazoch. Význam to má najmä v skorých štádiách ochorenia, kedy je ešte možné zvrátiť jeho nepriaznivý priebeh, aby pacienti nestratili príliš zo svojej funkčnosti.

Ak nie je efektívna monoterapia ani klozapín, tak racionálna kombinácia antipsychotík môže pacientovi priniesť remisiu aj metabolické benefity, a tým znížiť riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Jednou z častejšie skúmaných je kombinácia klozapínu s aripirazolom, ukazuje sa byť výhodná u pacientov, ktorí sú rezistentní na liečbu klozapínom alebo klozapín netolerujú.

Literatúra

1. Howes O. Treatment response and resistance in schizophrenia. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2018.
2. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
3. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012; 8:235-244.
4. Correl CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018;17:149-160.
5. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13.
6. Sajatovic M, Ross R, Legacy SN, et al. Identifying patients and clinical scenarios for use of long-acting injectable antipsychotics – expert consensus survey part I. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14:1463-1474.
7. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll ChU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(10):957-965.
8. Pečeňák J. Antipsychotiká. In: *Psychofarmakológia*. Bratislava, Slovakia: Wolters Kluwer, 2016.
9. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896):951-62.
10. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136(1):37-51. doi: 10.1111/acps. 12742.
11. Azekawa T, Ohashi S, Itami A. Comparative study of treatment continuation using second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011;7:691-695.
12. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77-89.
13. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treating with clozapine: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013; 13:1115-1125.
14. Fan X, Borba C, Copeland P, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 127(3): 217-226. doi:10.1111/acps.12009.
15. Izáková L, Borovská M, Baloghová B. Použitie aripiprazolu v kombinovanej liečbe antipsychotikami. *Čes a slov Psychiat*. 2011; 107(6): 354-358.
16. Minářová K, Masopust J, Protopopová-Kalnická D, Malý R, Bažant J. Vliv adjuvantně podávaného aripiprazolu na metabolické příznaky u nemocných schizofrenií léčených klozapinem. *Čes a slov Psychiat*. 2013; 109(1): 7-10.
17. Christy J, Burnside D, Agius M. Combining antipsychotics; Is this strategy useful? *Psychiatria Danubiana* 2014; Vol 26. Suppl. 1: 315-321.
18. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophrenia Bulletin* 2017; doi: 10.1093/schbul/sbx176.
19. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-693.
20. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 197. 2018; 274-280.

MUDr. Zdenka Trokanová

II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica Veľké Zálužie
Rínok 334/48, 951 35 Veľké Zálužie
zdenka.trokanova@pnvz.sk

