

MONOTERAPIE A KOMBINACE ANTIPSYCHOTIK U PACIENTŮ HOSPITALIZOVANÝCH S DIAGNÓZOU SCHIZOFRENIE VE FN BRNO

původní práce

Lenka Sušilová^{1,2}
Eva Češková^{1,3}

¹Středoevropský technologický
institut, MU Brno (CEITEC-MU)

²Farmakologický ústav LF MU Brno

³Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

Kontaktní adresa:

PharmDr. Lenka Sušilová
Farmakologický ústav LF MU Brno
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: lenka.susilova@seznam.cz

Tato práce byla podpořena
projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
z Evropského fondu regionálního
rozvoje.

SOUHRN

Sušilová L, Češková E. Monoterapie a kombinace antipsychotik u pacientů hospitalizovaných s diagnózou schizofrenie ve FN Brno

Cílem práce byla analýza léčby antipsychotiky pacientů hospitalizovaných se schizofrenií a sledování její dynamiky.

Metoda: Byla provedena retrospektivní analýza chorobopisů pacientů s diagnózou schizofrenie a schizoafektivní porucha, hospitalizovaných na psychiatrické klinice FN Brno v letech 2006–2010.

Výsledky: Bylo analyzováno 561 chorobopisů u 264 pacientů (175 mužů, 89 žen). Ve sledovaném období bylo patrné zvýšení výskytu kombinací antipsychotik, zvláště kombinací atypických antipsychotik (21 % v r. 2006, 35 % v r. 2010). Nejvíce používanými antipsychotiky, ať již v monoterapii, nebo v kombinacích, byly olanzapin a klozapin. Olanzapin byl aplikován v monoterapii a různých kombinacích během 208/561 hospitalizací, klozapin během 150/561 hospitalizací. Při analýze všech zjištěných kombinací, včetně zkřížené titrace při změně antipsychotika, byla nejčastější kombinace klozapinu a olanzapinu s risperidonem (11 %, resp. 19 % z celkového počtu hospitalizací).

Závěr: V poslední době dochází ke zvýšení počtu hospitalizovaných pacientů se schizofrenií užívajících kombinace antipsychotik, zvláště kombinace atypických antipsychotik.

SUMMARY

Sušilová L, Češková E. Monotherapy and combination of antipsychotics of patients diagnosed with schizophrenia hospitalized at the University Hospital Brno

Objective of this study was to analyse antipsychotic treatment of hospitalized patients with schizophrenia and monitoring of its dynamics.

Methods: A retrospective analysis of medical records of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder hospitalized at Department of Psychiatry in Brno during the period 2006–2010, was performed.

Results: Total of 561 medical records of 264 patients (175 men, 89 women) were analyzed. During the studied period an increased prescription of antipsychotic combinations was found, especially of atypical antipsychotics combinations (21% of hospitalizations in 2006, 35% in 2010). The most frequently used antipsychotics, either alone or in combinations, were clozapine and olanzapine. Olanzapine was used in monotherapy and in combinations during 208/561 hospitalizations, clozapine during 150/561 hospitalizations.

In a detailed analysis of all combinations including cross-titration during the switch, the most frequently used combination was the combination of clozapine resp. olanzapine with risperidone (11% resp. 19% of hospitalizations).

Klíčová slova: schizofrenie, olanzapin, klozapin, kombinace antipsychotik, monoterapie.

Conclusion: There is an increase in the number of hospitalized patients with schizophrenia receiving combinations of antipsychotics, especially of atypical antipsychotics combinations.

Key words: schizophrenia, olanzapine, clozapine, combination of antipsychotics, monotherapy.

ÚVOD

Antipsychotika jsou primárně užívána ke zvládnutí pozitivních příznaků schizofrenie, ke snížení relapsů onemocnění a tím i k redukci počtu hospitalizací nemocných. Ideální antipsychotikum (AP) k léčbě schizofrenního onemocnění by mělo mít maximální účinnost s minimálními nežádoucími účinky. Především nežádoucí účinky antipsychotické léčby, jakými jsou extrapyramidální účinky, tardivní dyskineze,¹ sedace, přibývání na váze a další metabolické vedlejší účinky,² mohou ovlivnit průběh farmakologické léčby a spolupráci pacienta.

K výraznému posunu v léčbě schizofrenie došlo v padesátých letech minulého století zavedením chlorpromazinu do klinické praxe, který umožnil snížení počtu hospitalizovaných pacientů a jejich návrat do běžného života. V dalších letech byly postupně zaváděny další preparáty z první generace AP – klasických AP. Hlavně neurologické nežádoucí účinky klasických AP vedly k vývoji nových atypických AP (AP druhé generace). Prvním atypickým AP, uvedeným na trh, byl klozapin (1969). Z důvodů možných komplikací (riziko agranulózy³ s výskytem přibližně u 1 % pacientů) se užívá především v terapii farmakorezistentní schizofrenie.^{4,5}

Od roku 1990 byla na trh postupně zaváděna další atypická AP, jako amisulprid, risperidon, sertindol, olanzapin, zotepin, quetiapin, ziprasidon a aripiprazol. Výhodou atypických AP, ve srovnání s klasickými, je hlavně nižší výskyt neurologických nežádoucích účinků a lepší snášenlivost, nevýhodou je, že jsou více zatížena rozvojem metabolického syndromu.^{6,7,8}

V klinické praxi jsou velmi často, zejména v poslední době, používány kombinace AP.^{9,10} Na základě současných znalostí jsou kombinace AP doporučovány při léčbě farmakorezistentní schizofrenie po neúspěšné monoterapii klozapinem, reziduální symptomatologii, ke zmírnění nežádoucích účinků léčby. Dále jsou užívány při přechodu z jednoho AP na jiné a při použití zkřížené titrace, kdy

po přechodnou dobu jsou podávána obě AP a u vysazovaného léku se dávka postupně snižuje a u nasazovaného zvyšuje.⁵

CÍL

Cílem naší retrospektivní analýzy bylo stanovení výskytu monoterapie a kombinace AP a jejich dynamiky ve sledovaném období u hospitalizovaných pacientů a identifikace nejčastěji užívaných AP s detailnější analýzou jejich preskripce.

METODIKA

Retrospektivně jsme analyzovali léčbu AP u hospitalizovaných pacientů s diagnózou schizofrenie a schizoafektivní porucha v období 2006–2010 na psychiatrické klinice FN Brno-Bohunice. Monoterapie AP byla rozdělena na (1) monoterapii klasickými (2) a monoterapii atypickými AP. Monoterapie byla definována jako podávání jednoho AP v průběhu celé hospitalizace. Kombinace AP byla tříděna podle typu kombinací: (1) klasická s klasickými, tj. dvě a více klasických a žádné atypické v průběhu celé hospitalizace, (2) atypická s atypickými, tj. dvě a více atypických AP a žádné klasické v celém průběhu hospitalizace a (3) atypická s klasickými, tj. jedno a více klasických a jedno a více atypických v průběhu jedné hospitalizace. Detailněji byla rozebrána medikace nejčastěji aplikovanými AP.

Data byla získána z dostupného chorobopisného materiálu pacientů, zahrnovala demografické údaje (pohlaví, věk) a podávanou medikaci v průběhu hospitalizace. Pro statistickou analýzu byla použita běžná deskriptivní statistika, pro srovnání četnosti hospitalizací mužů a žen byl použit chí kvadrát, pro srovnání věku mužů a žen při jejich první hospitalizaci byl použit T-test.

Tab. 1. Charakteristika souboru

	Celý soubor	Muži	Ženy
Počet léčených 2006–2010	264	175 (66,3 %)	89 (33,7 %)*
Počet hospitalizací 2006–2010	573	405 (71 %)	168 (29 %)
Průměrný počet dní hospitalizace 2006–2010	31,4 (SD 25,28)	27,9 (SD 24,08)	40 (SD 26,03)
Průměrný věk pacientů	33(SD 11,9)	30,8(SD 9,89)	38,5(SD14,27)*
Věk pacientů < 30 při přijetí	271	222	49
Věk pacientů 31–50 při přijetí	246	156	92
Věk pacientů > 50 při přijetí	56	29	27

*signifikantní rozdíl mezi muži a ženami

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru

Soubor zahrnoval hospitalizace celkem 264 pacientů s diagnózou schizofrenie a schizoafektivní porucha, 175 (66,3 %) mužů a 89 (33,7 %) žen, kteří byli celkem hospitalizováni 573krát, z toho 168krát ženy (29 %) a 405krát muži (71 %). Muži byli hospitalizováni signifikantně častěji než ženy, což bylo prokázáno testem chí kvadrát ($p < 10^{-6}$). V absolutním průměru byl každý pacient muž hospitalizován 2,31krát, zatímco žena 1,89krát. Celkový počet opakovaných hospitalizací činil 309. Průměrný počet dní hospitalizace byl 31,4 (\pm 25,28), u mužů 27,9 (\pm 24,08), u žen 40 (\pm 26,03). Průměrný věk pacientů byl 33 let (\pm 11,9). U mužů byl průměrný věk 30,8 roku (\pm 9,89), u žen 38,5 roku (\pm 14,2). Ženy byly signifikantně starší než muži, což bylo prokázáno t-testem ($p < 10^{-3}$) – tab. 1. Celkem bylo do analýzy farmakoterapie zahrnuto 561 z 573 hospitalizací. V průběhu 12 hospitalizací nebyla podávána žádná AP, proto tyto hospitalizace nebyly zařazeny do analýzy.

Vývoj monoterapie a kombinací u klasických a atypických antipsychotik v průběhu sledovaného období

V r. 2006 z celkového počtu 110 hospitalizací monoterapie, převážně atypickými AP, byla aplikována u 47/110 (43 %) hospitalizací, kombinace klasických nebyla aplikována v

bec, kombinace atypických u 23/110 (21 %) a kombinace typická a atypická u 40/110 (36 %). Korespondující výskyt v r. 2007 byl 26/73 (36 %), 2/73 (3 %), 19/73 (26 %), 26/73 (35 %), v r. 2008 24/85 (28 %), kombinace klasických u 1/85 (1 %), atypických 31/85 (36 %), klasických a atypických 29/85 (34 %) v r. 2009 40/135 (29 %), 1/135(1 %), 40/135 (30 %) a 54/135 (40 %) a v r. 2010 37/158 (24 %), 8/158 (5 %), 55/158 (35 %) a 58/158 (37 %) – tab. 2 a graf 1.

Nejčastěji užívaná antipsychotika u sledovaného souboru hospitalizovaných nemocných

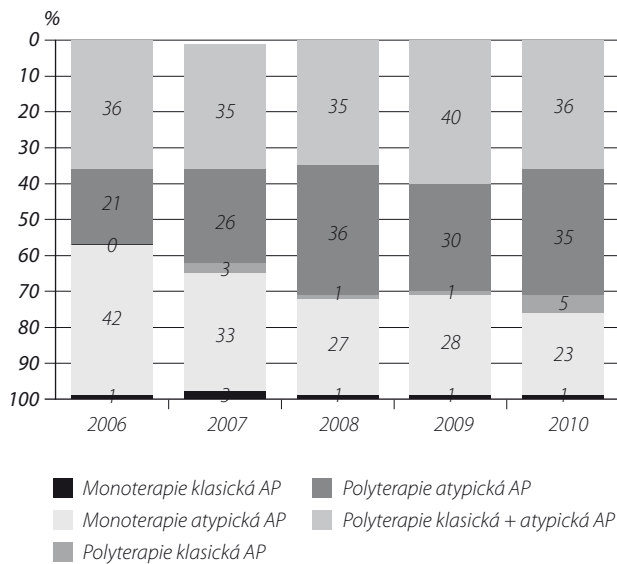
V průběhu sledovaných 5 let byly nejčastěji užívanými AP, jak v monoterapii, tak v kombinacích, olanzapin a klozapin. V rámci detailního rozboru preskripce jsme se kromě výskytu monoterapie zaměřili na všechny kombinace, které se v průběhu hospitalizací vyskytly, včetně kombinací při zkřížené titraci. V průběhu jedné hospitalizace se vyskytovalo i více kombinací.

Olanzapin

Za sledované období byl olanzapin aplikován celkem u 208 hospitalizací z celkového počtu 561. Celkový počet monoterapií a jednotlivých kombinací byl 396. V monoterapii u 46/396 (12 %) s klasickými AP (38 %) a s atypickými (50 %) (graf 2). V kombinacích s atypickými AP byl nejčastěji podáván (v sestupném pořadí) s risperidonem v 75/396 (19 %), s aripiprazolem 20/396 (5 %), s klozapinem v 28/396 (7 %), s paliperidonem v 16/396 (4 %), s amisulpridem 24/396 (6 %) a sulpiri-

Tab. 2. Monoterapie a polyterapie v letech 2006–2010: počty hospitalizací

Monoterapie, polyterapie počty hospitalizací	2006	2007	2008	2009	2010	2006–2010
Hospitalizace bez aplikace AP						12
Monoterapie klasická AP	1 (1 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	2 (1 %)	1 (1 %)	7
Monoterapie atypická AP	46 (42 %)	24 (33 %)	23 (27 %)	38 (28 %)	36 (23 %)	167
Polyterapie klasická AP	0 (0 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	8 (5 %)	12
Polyterapie atypická AP	23 (21 %)	19 (26 %)	31 (36 %)	40 (30 %)	55 (35 %)	168
Polyterapie klasická + atypická AP	40 (36 %)	26 (35 %)	29 (34 %)	54 (40 %)	58 (37 %)	207
Počty hospitalizací	110 (100 %)	73 (100 %)	85 (100 %)	135 (100 %)	158 (100 %)	573



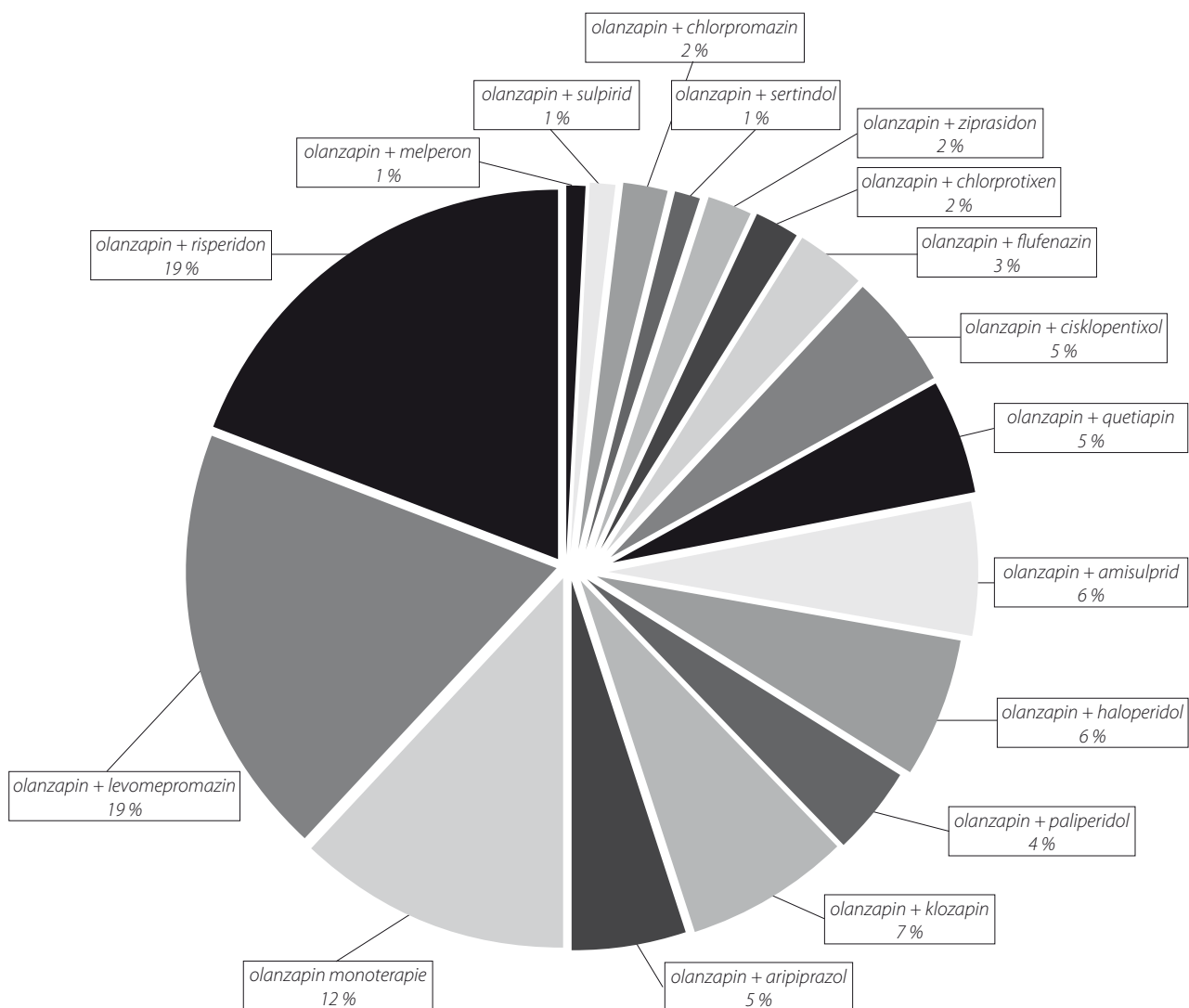
Graf 1. Vývoj monoterapie a polyterapie klasických a atypických antipsychotik v období 2006–2010

dem 3/396 (1 %), s quetiapinem 20/396 (5 %). V kombinaci s klasickými AP byl olanzapin podáván s levomepromazinem 76/396 (19 %), s haloperidolem 23/396 (6 %), s cisklopentixolem 25/396 (6 %), s chlorprotixenem 7/396 (2 %) (graf 2).

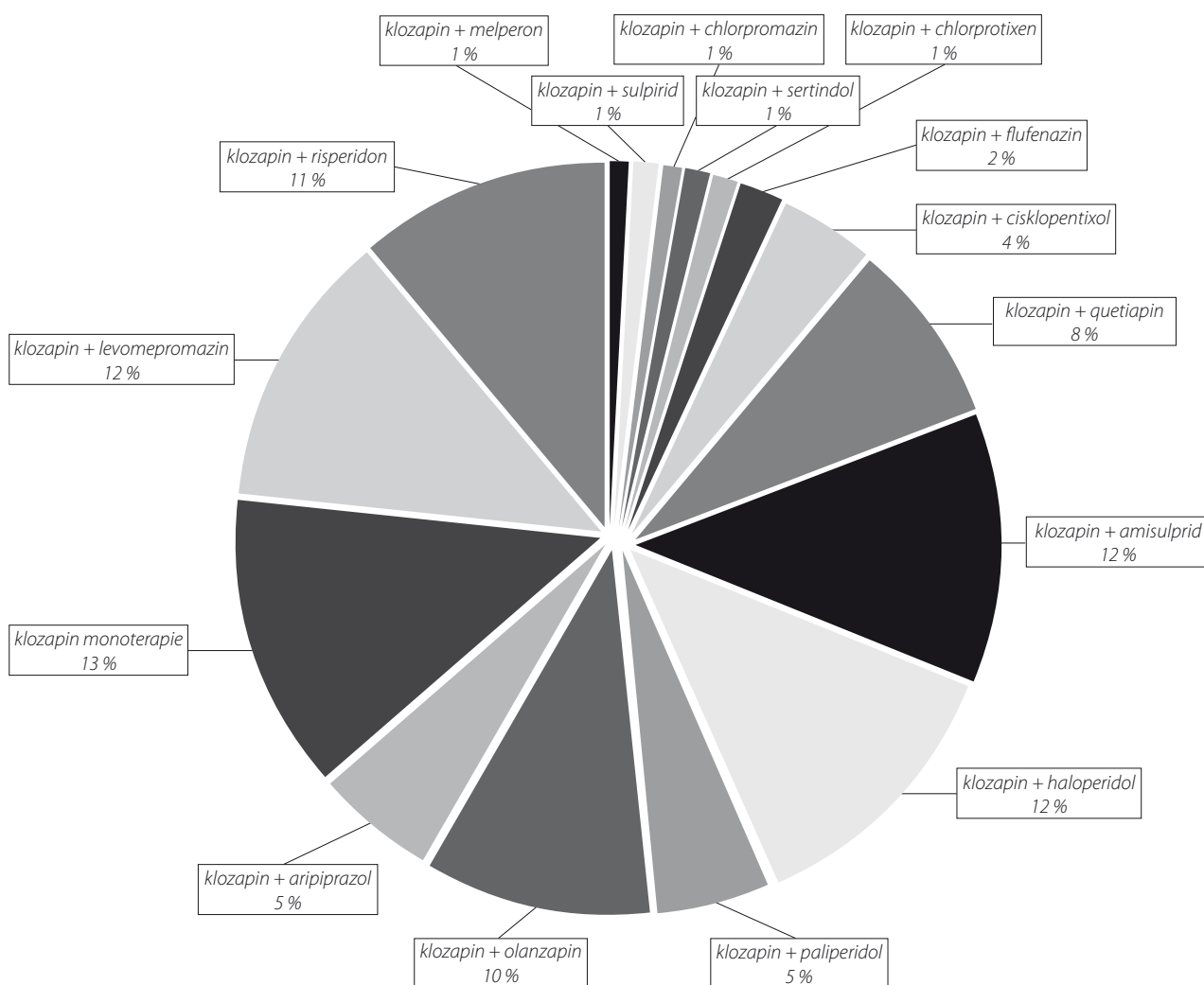
Klozapin

Za sledované období byl klozapin aplikován celkem u 150 z 561 hospitalizací, celkový počet monoterapií a jednotlivých kombinací bylo 273. V monoterapii u 35/273 (13 %) (graf 3).

V kombinaci s klasickými AP byl klozapin podáván ve 33 % případů, nejčastěji s levomepromazinem 34/273 (12 %), s haloperidolem 32/273 (12 %), s cisklopentixolem 10/273 (4 %), u ostatních klasických AP po 1%. S atypickými AP byl klozapin užíván celkem ve 54 % případů, z toho s risperidonom ve 31/273 (11 %), s amisulpridem v 33/273 (12 %), s olanzapinem v 28/273 (10 %), s aripiprazolem 14/273 (5 %), s paliperidonom 13/273 (5 %) (graf 3).



Graf 2. Podávání olanzapinu v monoterapii a polyterapii ve sledovaném pětiletém období



Graf 3. Podávání klozapinu v monoterapii a polyterapii ve sledovaném pětiletém období

DISKUSE

Z charakteristiky souboru vyplývá vyšší počet hospitalizovaných mužů z celkového počtu pacientů se schizofrenií a jejich nižší věk u sledovaných hospitalizací ve srovnání s ženskou populací, obojí v souladu s literaturou, poukazující na časnější začátek onemocnění u mužů.¹¹

V této retrospektivní analýze léčby hospitalizovaných pacientů se schizofrenií jsme zjistili, že kombinace antipsychotik u hospitalizovaných pacientů převládala nad monoterapií. Výskyt kombinací ve sledovaných letech měl vzestupný trend. Částečně to lze vysvětlit charakteristikou pacientů se schizofrenií, kteří se dostávají k hospitalizaci. Jedná se o nemocné, jejichž léčbu nelze zvládnout ambulantně a lze je považovat alespoň částečně za farmakorezistentní a problematické.

Nedávné metaanalýzy devatenácti studií zahrnujících 1 229 pacientů ukazují významné výhody antipsychotické polyterapie nad monoterapií u pacientů neodpovídajících na léčbu monoterapií, u pacientů s farmakorezistencí a také u pacientů s komorbiditami.¹²

V našem souboru se monoterapie klasickými AP vyskytovala ve sledovaném období ve velmi nízkém procentuálním zastoupení (do 2 %), zatímco atypická AP byla v monoterapii podávána častěji. Tato skutečnost zřejmě souvisí s obecným trendem preskripce, kdy jsou aktuálně preferována AP atypická, protože jejich užívání bývá provázáno minimálním výskytem nežádoucích neurologických účinků a jsou lépe snášena.¹⁶

Nejužívanějšími AP v monoterapii a polyterapii byli dva zástupci atypických AP se širokým spektrem účinku, olanzapin a klozapin. Preskripce kombinace olanzapinu s klasickými a atypickými AP se v naší studii vyskytuje přibližně ve stejném procentuálním zastoupení jako u kombinací klozapinu s klasickými a atypickými AP (tj. olanzapin 38 % a 50 %, klozapin 33 % a 54 %).

Nejčastěji zastoupenou kombinací olanzapinu s klasickými AP byl olanzapin s levomepromazinem. Tato kombinace zřejmě umožňuje dosáhnout pacifikace, jako alternativy, limitovanou možností použití kombinací olanzapinu s benzodiazepiny. Klozapin byl z klasických antipsychotik nejčastěji kombinován s haloperidolem (graf 3).

Časté kombinace olanzapinu a klozapinu s atypickými AP risperidonem, amisulpridem, aripiprazolem a paliperidolem (graf 3).

ridonem je teoreticky opodstatněné vzhledem k rozdílům v afinitě k jednotlivým receptorům uvedených AP. Dále může vést ke snížení nežádoucích účinků. Kombinace klozapinu a olanzapinu s aripiprazolem se využívá ke snížení hmotnosti, glykémie, lipidémie.^{13,14,15,16,17,18} Z druhé strany není zcela jasné, zda kombinace některých AP nepřispívá k rozvoji metabolických nežádoucích účinků a jakou roli hraje dávkování.¹⁹

Vzájemné kombinace atypických AP skupiny MARTA nemají teoretické zdůvodnění v posílení dopaminergní receptorové blokády, avšak jsou opodstatněné při změně AP ve fázi zkřížené titrace.

Relativně vyšší výskyt kombinací AP v naší studii je dán i skutečností, že byly zahrnuty i kombinace při přechodu z jednoho AP na jiné, kdy dochází k přechodnému snižování dávek substituovaného AP a postupnému navyšování dávek nově nasazovaného (cross-titration), aby se předešlo farmakodynamickému a farmakokinetickému rebound fenoménu u antipsychotik se zcela odlišným receptorovým profilem.¹³

V naší odborné literatuře se tato práce zabývá nejdelší analýzou antipsychotické preskripce u relativně velkého počtu akutně hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně-Bohunicích. I když naše údaje nelze generalizovat,

lze předpokládat, že podobné trendy v léčbě hospitalizovaných nemocných se schizofrenním onemocněním jsou podobné i v jiných psychiatrických lůžkových zařízeních s akutními lůžky. Naše údaje jsou také v souladu s podobnými trendy jinde ve světě.²⁰

Přes všeobecnou snahu o optimalizaci léčby není ani u těchto problematičtějších nemocných, před přechodem k polyfarmacii, prováděno stanovení krevních hladin, které by usnadnilo volbu následné léčebné strategie. V některých zemích je problematika terapeutického monitorování detailně rozpracována a zabudována do léčebného plánu.²¹

ZÁVĚR

Kombinace AP je často užívanou praxí a jejich výskyt má v ČR vzrůstající tendenci. Vysoký výskyt kombinací AP u pacientů v nemocniční péči je dán charakteristikami hospitalizovaných nemocných. U těchto nemocných jsou v současné době preferována multireceptorová atypická AP (klozapin a olanzapin) jak v monoterapii, tak v kombinaci.

Nabízí se otázka, zda nesaháme ke kombinacím dříve, než vyčerpáme možnosti monoterapie včetně kontroly adherence stanovením krevních hladin.

LITERATURA

- Kane JM. Extrapyramidal side effects are unacceptable. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11 (Suppl 4): 397–403.
- Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. Metabolic side-effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356–1370.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 162–167.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Češková E. Farmakorezistentní schizofrenie. *Čes a slov Psychiat* 2007; 103: 190–197.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 414–425.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561–566.
- Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 266–271.
- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. *Schizophr Bull* 2009; 35: 443–457.
- Galleo JA, Bonetti J, Zhang J et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy. A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012; 138: 18–28.
- Grossman LS, Harrow M, Rosen C et al. Sex differences in outcome and recovery for schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 844–850.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009; 35: 443–457.
- Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323–330.
- Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 15–24.
- Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenia psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 56–58.
- Lerner V, Bergman J, Borokhov A et al. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 66–71.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720–731.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115–25.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Does antipsychotics polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89: 91–100.
- Tsutsumi Ch, Uchida H, Suzuku T et al. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice – a longitudinal perspective. *Schizophr Res* 2011; 130: 4020–4822.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGAP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235.