

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 1.

Antipsychotics: improving their efficacy, reducing adverse effects. Case study series. Part 1st

Bartosz Łoza, Maja Polikowska

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie



Bartosz Łoza
Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii II Wydziału
Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego. Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota.
Prezes Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego.
Zainteresowania:
nowe, obiecujące
przedsiewzięcia.

STRESZCZENIE

Leki przeciwpsychotyczne, które zostały wprowadzone w 1952 r., a ich atypowe postaci w 1988 r., charakteryzują się podstawowym bilansem skuteczności i bezpieczeństwa, który nazywany jest efektywnością. To właśnie efektywność decyduje o rezultatach terapii krótko- i długoterminowej. Rozpoczynając każdą terapię, stawiamy pytania o korzyści z zastosowania danego neuroleptyku. W rzeczywistości efektywność leku jest każdorazowo ustalana indywidualnie. Przedstawiamy serię przypadków pacjentów leczonych efektywnie różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (olanzapiną, kwetiapiną, aripiprazolem). Główną ideą tej serii jest zobrazowanie, jak równoważenie skuteczności i tolerancji jest stale konieczne podczas całego procesu leczenia.

Słowa kluczowe: olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, efektywność, skuteczność, tolerancja

NAJWAŻNIEJSZE

Efektywność leczenia schizofrenii zależy w równym stopniu od skuteczności i tolerancji neuroleptyków.

HIGHLIGHTS

The effectiveness of schizophrenia treatment depends equally on the efficacy and tolerability of antipsychotics.

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 1.

B. Łoza, M. Polikowska

ABSTRACT

Antipsychotics, which were introduced in 1952, and atypical antipsychotics, introduced in 1988, are characterized mostly by their efficacy-to-safety balance. Both, efficacy and safety features, can be combined into one effectiveness concept. This approach is decisive in relation to the outcomes of short and long-term therapy. It is common that questions about clinical advantages of any single antipsychotic are being raised when we want to administer that medicine. Actually, the antipsychotic effectiveness is usually individual. We report the case series of patients, treated successfully with various antipsychotics (olanzapine, aripiprazole, quetiapine). The main idea of this series is to depict the constant therapeutic effort to balance the combined efficacy-tolerance effects.

Key words: olanzapine, aripiprazole, quetiapine, effectiveness, efficacy, tolerance

WSTĘP

Efektywność leczenia przeciwpsychotycznego zależy od wielu czynników, ale dwa podstawowe to skuteczność leku oraz jego tolerancja (bezpieczeństwo). Praktycznie oba czynniki są równie istotne. O ile nie wymaga tłumaczenia ważność wysokiej skuteczności leku, to zwykle w mniejszym stopniu zwraca się uwagę na to, że działania niepożądane mogą doprowadzić do częściowej lub całkowitej erozji sumarycznych efektów leczenia, zwłaszcza w perspektywie długoterminowych celów terapii. Generalnie, kombinacja obu zjawisk wyznacza pozycję neuroleptyków w praktyce klinicznej. Skrajne przykłady to:

- kłozapina – maksymalnie skuteczna i maksymalnie ryzykowna w stosowaniu
- asenapina i iloperidon – leki bardzo bezpieczne, ale równocześnie o ograniczonej skuteczności, co praktycznie wyjaśnia dlaczego nie są stosowane w Polsce.

To że zawsze liczy się sumaryczny efekt skuteczności i tolerancji, pokazuje przykład niewielkiego zainteresowania ziprasidonem, który jest neuroleptykiem wręcz „zaprojektowanym” do bezpiecznego stosowania metabolicznego, ale z kolei źle tolerowanym w zakresie innych cech (niepokój, brak snu, objawy pozapiramidowe). Pomijając indywidualne potrzeby samych pacjentów, bilans efektywności neuroleptyków jest inny w różnych fazach terapii i dlatego nie można sformułować prostych zaleceń w tym względzie. Kolejną niewiadomą jest częsta politerapia – z udziałem samych neuroleptyków lub innych leków psychotropowych – zwiększająca lub zmniejszająca bilans skuteczności i działań niepożądanych.

Przedstawiamy w tym dwuczęściowym artykule serię przypadków klinicznych, których wspólnym mianownikiem jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych w zależności od bilansu skuteczności i działań niepożądanych.

PRZYPADEK 1. ARCHEOLOG

Pacjent, lat 63, jest archeologiem. Jego historia wiąże się z wielkimi dniami polskiej archeologii, zagranicznymi stacjami naukowymi, w tym z ratowaniem słynnych prac malarstwa koptyjskiego z Faras (Sudan). Jest pasjonatem życia, interesuje się historią, polityką, brydżem, małym biznesem.

Zbliżając się do 40. r.ż., pacjent zaczął nadużywać alkoholu. Stawał się coraz bardziej agresywny wobec żony. Pobił ją – jak mówi – „wbrew sobie”. Rozwiedli się. Zmienił pracę, a potem ją stracił. Był coraz bardziej nieskuteczny i niekonsekwentny. Zmienił też mieszkanie. Był cały czas – jak opisuje to teraz – „nie-sobą”. Przez rok żył sam. Wówczas nasiliły się tendencje samobójcze.

I epizod psychotyczny

Pacjent dokonał próby samobójczej, po której został hospitalizowany. W szpitalu, po wytrzeźwieniu, ujawniono rozbudowany system omamowo-urojeniowy. Uważał, że jest prześladowany zarówno przez osoby z najbliższego otoczenia, jak też przez międzynarodowe organizacje i autorytety. W wyniku leczenia stosunkowo szybko uzyskano częściową poprawę. Wówczas pacjent wypisał się ze szpitala na własne żądanie. Niemal natychmiast zaprzestał leczenia. Kolejne nawroty spowodowały serię hospitalizacji. Pacjent był odhamowany, łatwo podejmował decyzje. Zawarł drugie małżeństwo, które „rozpadło się samo” po 3 miesiącach.

Rozpoznano schizofrenię

Stosowane w tamtym czasie leczenie sprowadzało się do serii nieudanych, krótkotrwałych terapii doustnymi neuroleptykami („zapisywania recept”). Nawroty występowały konsekwentnie, zwykle w 3–6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia i powrocie do picia alkoholu. Praktycznie pacjent nigdy nie kontynuował zaleceń po-

szpitalnych. Z powodu braku współpracy zastosowano zuklopentiksol depot (Clopixol Depot). Pacjent opisywał swój ówczesny stan jako „gorszy od mumii, które badał” (nasilone objawy pozapiramidowe i brak motywacji do działania). To błędnie zinterpretowano jako pierwotne objawy negatywne (a faktycznie wtórne do stosowanego leku). Wprowadzono wówczas sertindol (Serdolect), by zaktywizować pacjenta. Nasiliły się objawy metaboliczne, przy braku zasadniczej poprawy. Pacjent cały czas doznawał komentujących halucynacji i przyjmował leki w sposób niekonsekwentny.

Zaburzenia metaboliczne u pacjenta

Około 60. r.ż. u pacjenta stwierdzano liczne choroby (objawy, zjawiska) kojarzone z rozwojem zespołu metabolicznego:

- nadciśnienie tętnicze
- hiperglikemię
- chrapanie z bezdechem i wybudzaniem
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*)
- palenie do 60 papierosów dziennie
- zaburzenia potencji
- zaburzenia mikrokrążenia (operacja palucha prawej stopy)
- BMI: 32
- przepuklina (zoperowana)
- niewielka, spadająca ruchliwość.

Zmiana leczenia

Pacjent zgłosił się po pomoc w sytuacji podwójnie trudnej: nieskutecznego leczenia psychozy (obecność objawów rezydualnych) oraz objawów zespołu metabolicznego. Dodatkowo, mimo wielu hospitalizacji, nie nauczył się współpracy w leczeniu, a w szczególności nie dostrzegał korzyści z systematyczności terapii. Przyjęto plan terapeutyczny, który w pierwszej kolejności zakładał opanowanie nadal czynnych, zaburzających funkcjonowanie, objawów psychotycznych.

I faza

Rozpoczęto leczenie olanzapiną (Zolafren Swift) w dawce 20 mg/24 h (dawka modalna, najczęściej stosowana), przez pewien czas zwiększana do 30 mg/24 h. Leczenie przebiegało w formie monoterapii przez 3 miesiące. Zapewniono wsparcie psychoedukacyjne, z zaangażowaniem profesjonalistów i osób bliskich pacjentowi. Wysiłek ten przyniósł rezultat. Pacjent nie przerwał terapii, a objawy wytwórcze zostały zredukowane, przestały modyfikować jego zachowanie. Masa ciała nie uległa zmianie.

II faza

W tej fazie olanzapina, po redukcji dawki do 15 mg/24 h, została uzupełniona o aripiprazol (Apra Swift, 15 mg/24 h). Nie obserwowano w związku z tym ujawnienia się żadnych istotnych działań niepożądanych.

Jakie korzyści uzyskał pacjent z leczenia?

- ustąpienie objawów wytwórczych, w tym lekoopornych omamów słuchowych.
- wzrost aktywności społecznej:
 - pacjent podjął pracę na część etatu, jako urzędnik; jest chwalony za dokładność w pracy
 - zaczął ponownie spotykać się ze swoimi dziećmi.
- poprawa parametrów metabolicznych:
 - normalizacja poziomu lipidów
 - redukcja masy ciała (BMI: 30, spadek o 2 pkt).
- Inne:
 - wzrost sprawności seksualnej
 - abstynencja alkoholowa
 - redukcja liczby wypalanych papierosów.

Omówienie

Ryzyko metaboliczne dla osób leczonych neuroleptykami jest uważane za jedno z największych wyzwań współczesnej farmakoterapii [1]. W przedstawionym przypadku pacjent uzyskał korzyść z leczenia złożonego, łączącego skuteczność olanzapiny i bezpieczeństwo metaboliczne aripiprazolu. Tego typu połączenie zostało wcześniej zbadane w grupie pacjentów ze schizofrenią [2], dowodząc tendencji do wzrostu efektywności w zakresie celów klinicznych, a przede wszystkim bezpieczeństwa metabolicznego, osiąganego w bardzo krótkim czasie (kilku tygodni). Politerapia za pomocą neuroleptyków jest z różnych powodów popularna i uważana za stosunkowo bezpieczną [3].

PRZYPADEK 2. ŻONA, MATKA I GOSPODYNI DOMOWA

Pacjentka, lat 37, rozwiedziona. Mieszka w dużym mieście z 13-letnim synem. Ukończyła psychologię. Wybór kierunku studiów wiązał się z depresją u matki. Jest jedynaczką. Ojca pamięta bardzo słabo; rodzice rozwiedli się z powodu – jak jej przekazała matka – alkoholizmu ojca. Po studiach założyła gabinet psychologiczny, który bardzo krótko funkcjonował. W późniejszym okresie podejmowała jeszcze inne doraźne prace, ale właściwie nigdzie się nie zaangażowała. Dążyła do założenia rodziny jeszcze na studiach. Zaszła wtedy w ciążę i wyszła za mąż za biznesmena, którego działalność nie jest związana z jej zainteresowaniami zawodowymi (firma męża pro-

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 1.

B. Łoza, M. Polikowska

dukuje komponenty na potrzeby przemysłu obuwniczego). Jak twierdzi, ona wyglądała wówczas jak „laleczka”, a on jak „książę”. Po wyjściu za mąż postanowiła zostać „idealną panią domu” i skupić się na wychowaniu dziecka. Jak podaje, właściwie nie wie tak do końca, dlaczego zamknęła się w domu, odcinając od innych zainteresowań. Ocenia obecnie, że nie było to dobre rozwiązanie. Zamawiała w Internecie książki typu „jak utrzymać przy sobie męża”. Myślała o napisaniu na ten temat doktoratu. Utrzymywała krąg koleżanek, z którymi rozmawiała „o niczym”. Ich spotkania odbywały się dość regularnie, 1–2 razy w tygodniu. Mimo że rozmawiały „o niczym”, uważa, że z jakiejś przyczyny spotkania te były dla niej ważne, wspierające, więc je kontynuowała.

Początki zaburzeń

Z czasem zauważyła, że choć przebywa niemal wyłącznie w domu, nie ma na nic czasu. Robiła makijaż przez godzinę, ciągle gubiła swoje osobiste rzeczy i ich szukała. Wiele godzin zajmowały jej proste zakupy spożywcze. Z czasem przestała niemal zupełnie wychodzić z domu, zdając się na wsparcie osób wynajętych do pomocy. Niemal rutynowo po powrocie męża dochodziło do kłótni z dowolnego powodu. Unikając tego, a nie potrafiąc znaleźć konstruktywnego rozwiązania, małżonkowie praktycznie przestali ze sobą rozmawiać, współżyć seksualnie czy podejmować jakiegokolwiek wspólne działania.

Równocześnie kobieta brała coraz więcej leków przeciwbólowych, przeciwłękowych i nasennych, a także suplementów dla zaspokojenia swoich psychologicznych potrzeb. Leki popijała alkoholem.

Beznamiętnie zareagowała, gdy mąż powiedział, że ją kocha, ale muszą się rozstać, by ocalić to uczucie. Z czasem dowiedziała się, że mąż kilka ulic dalej od dawna żyje w związku z inną partnerką. Po rozwodzie uruchoimiła swoich „zamrożonych” adoratorów. Zauważyła jednak, że zaszła jakaś zmiana, ponieważ nie potrafiła już cieszyć się z tych związków.

Zachorowanie

Po naleganiach byłego męża i koleżanek zgodziła się na wizytę u lekarza rodzinnego, który rozpoznał u niej depresję i zapisał fluoksetynę (ten środek brała także jej matka). Jednak jak ocenia – lek zmienił niewiele, a przyjmowała go tylko dlatego, żeby schudnąć, bo tak obiecał jej lekarz. Fluoksetynę stosowała coraz bardziej nieregularnie i popijała ją alkoholem. Czuła się wypalona, bez energii. O ile poprzednio przebywała zwykle w domu,

o tyle teraz lubiła włóczyć się po sklepach i pubach. Piła mniej wina, a zaczęła preferować wódkę.

Zachęcono ją (były mąż i koleżanki) do kilkutygodniowego pobytu w prywatnym ośrodku terapeutycznym w Nałęczowie. Koszty opłacił były mąż. Od dłuższego czasu zapewniał także opiekę nad dzieckiem. Hospitalizacja ta niewiele pomogła. Przeciwnie, po wypisie pacjentka niemal przestała dbać o siebie. W tym okresie bez kontroli brała różne leki i środki zakupione w Internecie.

Zaburzenia psychotyczne

Kolejna hospitalizacja miała już charakter interwencyjny, z udziałem pogotowia. Pacjentka była zagubiona, wypowiadała sądy urojeniowe, zarówno prześladowcze, jak też misji i posłannictwa. Rozpoznano zespół paranoidalno-depresyjny. Po wypisie początkowo była leczona risperidonem (6 mg/24 h), sertralina (50 mg/24 h) i zolpidemem (10 mg/24 h). Risperidon wywołał znaczące i szybko narastające działania niepożądane: mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, ograniczenie aktywności ruchowej, drżenie kończyn. Pacjentka przytyła w ciągu miesiąca ok. 5 kg.

Chociaż przyjmowała zalecane leki, praktycznie cały czas spędzała, leżąc lub siedząc bez ruchu. Niemal zupełnie przestała pić alkohol, ale z kolei paliła znacznie więcej papierosów. Nie myła się, nie sprzątała mieszkania. Cała aktywność sprowadzała się do zakupu produktów spożywczych. Finansowała się z dobrowolnego „kieszonkowego” od byłego męża. Nie miała siły, by zajmować się synem.

Schizofrenia paranoidalna

Doszło do kolejnej hospitalizacji. Rozpoznano schizofrenię paranoidalną. Chora wypowiadała dziwaczne sądy, miała wkrótce urodzić „tajemniczą istotę”, wrócić na uczelnię, rozpocząć nieokreślone nowe życie po „przemianie i oczyszczeniu” itp. Jednocześnie praktycznie nie wychodziła z sali chorych, była bezradna i bezwolna. Dwukrotnie zmieniano neuroleptyk (risperidon, perazy-na). Praktycznie nie uzyskano postępu w leczeniu, natomiast nasiliły się: senność, trudności w kontakcie, a także objawy pozapiramidowe. Lek zmieniono na kwetiapinę, w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Kweta-plex XR) podawano od 300 do 900 mg/24 h.

Po wypisie

Pacjentka została wypisana z zaleceniem przyjmowania kwetiapiny (Kweta-plexu XR) w postaci o przedłużonym uwalnianiu (600 mg/24 h, 0–0–2 tabletki po 300 mg).

Po dwóch miesiącach dawkę zredukowano do 1 tabletki 300 mg/24 h (0–0–1). Dodatkowo, po wypisie przyjmowała escitalopram (10 mg/24 h) i doraźnie zolpidem (10 mg). Po 2 miesiącach leczenia ambulatoryjnego zrezygnowano z wszystkich dodatkowych leków psychotropowych (kolejno: leku przeciwdepresyjnego, następnie leku nasennego), a także tabletek przeciwbólowych (przyjmowanych z powodu kontuzji stawu skokowego, a faktycznie stosowanych nawykowo). Pacjentka nie miała problemów z utrzymaniem abstynencji od alkoholu. Paliła nadal papierosy, ale znacząco mniej.

W ocenie otoczenia zasługiwała na wiele komplementów odnoszących się do jej obecnego stanu zdrowia, że „wreszcie wróciła”, że znowu można z nią „pogadać”, że „inicjuje rozmowę”, że przychodzi na spotkania towarzyskie. Ponownie zamieszkała z synem, co było ich wspólną decyzją. Zaczęła zarabiać jako tłumaczka tekstów.

Omówienie

Pacjentka prezentowała dużą wrażliwość na neuroleptyki. Zastosowanie risperidonu nie przyniosło poprawy, a faktycznie uruchomiło większość działań niepożądanych tego leku. Niefortunne było też zastosowanie perazyny, leku podobnego w profilu receptorowym do risperidonu (m.in. ma znaczący wpływ na układ serotoninowy, w tym częściowy agonizm do receptorów serotoninowych). Dopiero zamiana na kwetiapinę, w szczególności jej lepiej tolerowaną postać o przedłużonym uwalnianiu, przyniosła powodzenie. Kwetiapina jest lekiem praktycznie pozbawionym efektów pozapiramidowych [4]. Można wręcz twierdzić, że lek ten rehabilituje pacjentów, u których rozwinęły się objawy pozapiramidowe. Dodatkowa korzyść wynikała z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu, która charakteryzuje się brakiem konieczności podawania kolejnej dawki na początku dnia (ta dawka prowadzi do senności polekowej i zaburzeń ortostatycznych, niefortunnie współwystępujących z czasem podejmowania porannych aktywności). Ponadto dzięki tej postaci unika się wieczornego spadku stężenia kwetiapiny (to z kolei, wraz ze spadkiem stężenia leku, przysparza lęku pacjentom przyjmującym zwykłą postać kwetiapiny) [4].

WNIOSKI

1. Prezentowane przypadki są znaczące w wielu aspektach, jednak to, co najważniejsze, dotyczy równoważenia w praktyce skuteczności i tolerancji leczenia.

Decyzje farmakologiczne nie są łatwe, należy być elastycznym i umiejętnie stawiać na oba czynniki efektywnego leczenia. Zapewne skuteczność jest najważniejsza w początkowym okresie leczenia, a następnie, wraz z upływem czasu, bezpieczeństwo staje się coraz bardziej ważne dla zachowania ciągłości terapii. Intensywność leczenia modyfikuje oba czynniki i wielokrotnie należy uwzględnić redukcję lub zwiększenie dawek.

2. Oba przypadki obrazują trudności, jakie towarzyszą wprowadzaniu określonego wzorca farmakoterapii. Są to wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne. W związku z tym korzyść uzyskiwano wówczas, gdy zastosowano lek maksymalnie skuteczny (jak olanzapina) – w przypadkach braku poprawy, lub lek maksymalnie bezpieczny (jak kwetiapina czy aripiprazol) – w przypadkach nietolerancji leczenia.
3. Częstym zjawiskiem jest politerapia, praktycznie nieunikniona w psychiatrii, a szczególnie interesująca w odniesieniu do wykorzystania dwóch liderów leczenia przeciwpsychotycznego: olanzapiny – lidera skuteczności, oraz aripiprazolu – lidera bezpieczeństwa i aktywizacji. Potwierdzono możliwość efektywnego stosowania obu leków razem.

PIŚMIENNICTWO

1. Łoza B. *Problemy metaboliczne chorych na schizofrenię i zaburzenie dwubiegunowe*. W: Mamcarz A (ed). *Zespół metaboliczny*. Wydanie II rozszerzone. Medical Education, Warszawa 2008: 587-602.
2. Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. *Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients*. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(2): 165-169.
3. Tiihonen Suokas JT, Suvisaari JM et al. *Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia*. *Arch Gen Psych* 2012; 69: 476-483.
4. Łoza B. *Dwie doustne postacie kwetiapiny: tabletki o przedłużonym (XR) i natychmiastowym uwalnianiu (IR)*. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2014; 6(2): 69-74.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego

02-353 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18