



Maja Polikowska
Klinika Psychiatrii
Oddziału Fizjoterapii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego.
Specjalista psychiatra,
psychoterapeuta,
specjalista psychiatrii
środowiskowej. Hobby:
dialogi z trzyletnim
mądrałką.

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 2.

Antipsychotics: improving their efficacy, reducing adverse effects. Case study series. Part 2nd

Maja Polikowska, Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

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 antipsychotic.

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, o tyle 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. Zasadniczo 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 3. PRÓBA SAMOBÓJCZA „BEZ PRZYCZYNY”

Pacjentka, lat 17, licealistka. Zainteresowania: jazda konna, literatura fantasy i gry RPG.

Nagły początek

Pacjentka w wieku 16 lat dokonała próby samobójczej „niespodziewanie i bez przyczyny” – jak deklarowali rodzina i opiekunowie ze szkoły. Ona sama stwierdziła potem, że w tym czasie „przestawała być normalna”, „bała się wszystkiego”, „chciała ulgi od tego lęku” i dokonała próby, żeby przerwać narastające napięcie.

Faktycznie zmiana zachowania nastąpiła ok. 5 miesięcy przed próbą samobójczą. Zwyczajna nastolatka, bardzo lubiana, mająca duże grono przyjaciół i liczne zainteresowania, m.in. jazdę konną, nagle zaczęła unikać przebywania wśród ludzi. Twierdziła, że jest przez otoczenie oceniana negatywnie, w szkole zaczęła bać się odpowiadać przed tablicą. Doznawała takich objawów jak „zatkanie przy rozmowie z koleżanką”. Niejasno wyjaśniała, że „boi się, że nie jest tak fajna jak reszta [koleżanek]”.

Ze szpitala wypisano ją po 6 tygodniach z rozpoznaniem: zaburzenia adaptacyjne (F43.2). Obraz kliniczny ulegał dalszym zmianom, co powodowało, że kolejno rozpoznawano epizod depresyjny (F32) i fobię społeczną (F45).

Mimo stałej opieki psychologiczno-pedagogicznej następowało ciągle pogarszanie się stanu psychicznego. Pacjentka zaczęła wagarować, całymi godzinami siedziała w szkolnej piwnicy. W końcu nie była w ogóle w stanie uczęszczać do szkoły. Nie pomogło indywidualne nauczanie. Coraz więcej czasu spędzała sama. Cała jej aktywność sprowadzała się do gier typu RPG (*role-playing game*); potrafiła spędzać po 4–5 h przed komputerem. Nie chciała wychodzić z domu, ponieważ czuła, że „wszy-

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 2.

M. Polikowska, B. Łoza

scy o niej mówią”, że ją obwiniają o indywidualny tok nauce.

Krąg niemożności

Wraz z narastaniem zaburzeń wokół pacjentki skupił się zespół różnego rodzaju fachowców (pedagodzy, psycholodzy, psychoterapeuci). Jednak dopiero przełożony matki pacjentki, który doradzał jej w wielu sprawach z racji braku obecności ojca nastolatki, zdecydował o potrzebie interwencji psychiatrycznej. Do tego momentu ogół zjawisk interpretowano jako problemy rozwojowe, szkolne, adaptacyjne, nerwicowe czy depresyjne.

Pacjentka w trakcie konsultacji psychiatrycznej była prawidłowo zorientowana, ale przejawiała dziwaczny, autystyczny kontakt. Spontanicznie mówiła tylko o lęku przed ludźmi. Była blada afektywnie, spowolniała. Deklarowała, że myśli o wielu rzeczach, ale nie potrafiła wskazać, o jakich. Kontakty z ludźmi miały sprawiać jej trudność, męczyć ją fizycznie i psychicznie. Najbardziej lubiła być sama. Zaprzeczała myślom samobójczym. Dominowały u niej objawy negatywne, takie jak: wycofanie, autyzm, zaburzenia koncentracji, uwagi, trudności w kontakcie. Jednocześnie zaczęła zauważać, że różne osoby dają jej znaki „takie nie wprost”, ale zdecydowanie „do niej i mówiące o niej”. Gdy się pojawiała, znajomi zaczęli szeptać, potem robili to nawet inni, nieznani ludzie na ulicy. W istocie w chwili badania całe otoczenie pacjentki było już zaklasyfikowane jako „wrogi”. Przeżywała dominujący lęk dezintegracyjny, prowadzący do derealizacji i depersonalizacji. Formułowała urojenia ksbne i samoponiżenia.

Schizofrenia wczesna

Rozpoczęto leczenie aripiprazolem w dawce 15 mg/24 h. Lek, chociaż znany z właściwości aktywizujących, w tym czasie był odbierany przez pacjentkę jako nadmiernie uspokajający. Efekt ten mógł wynikać z dynamiki samej choroby, a nie działania leku. Tym niemniej zredukowano dawkę do 10 mg/24 h. Leczeniu towarzyszyła psychoterapia wspierająca.

W pierwszej kolejności odnotowano poprawę w zakresie lęku dezintegracyjnego. Chora przestała postrzegać otoczenie jako wrogi. Poprawiła się koncentracja, zwiększyła motywacja oraz aktywność pacjentki. Po 3 miesiącach leczenia wróciła do nauki. Poprawił się z nią kontakt, afekt stał się żywszy, bardziej dostosowany. Zaczęła na nowo uczęszczać na jazdę konną oraz spotykać się z koleżankami poza domem. Po 6 miesiącach pacjentka zapisała się na zajęcia fitness. Planowała rozpocząć studia. Odnosząc się do przeżyć z początku choroby i okresu najcięższych

objawów, twierdziła, że czuła się wówczas jakby cała była zanurzona w jakimś zagrożeniu i sama nawet nie rozumiała, kto lub co miało być tym zagrożeniem.

Omówienie

Wczesna schizofrenia jest wyzwaniem dla organizacji udzielania świadczeń psychiatrycznych. W Polsce nie istnieje system udzielania pomocy w takich przypadkach, analogiczny do np. australijskiego czy amerykańskiego [1]. Co gorsza, w Polsce nierzadko kwestionowana jest w ogóle zasadność wczesnej interwencji (prepsychotycznej). W opisanym przypadku zaniechanie adekwatnych działań w sytuacji próby samobójczej – ewidentnie spowodowanej rozwijającą się psychozą – miało negatywne konsekwencje. Spowodowało przedłużanie się okresu prepsychotycznego i okresu nieleczonej psychozy. Ten czas zaniechań należy do głównych czynników niekorzystnego rokowania w schizofrenii [2]. Dodatkowymi okolicznościami opóźniającymi podjęcie leczenia był niepełny system rodzinny (brak ojca). Zawiódł też system instytucjonalnego wsparcia: pedagogiczno-psychologicznego w ramach szkoły oraz wtórnie – systemu porad pedagogicznych i psychoterapeutycznych. Zwykle szkoła wcześniej alarmuje o zmianie wzorca zachowania u ucznia. Trudno mówić w tym przypadku o braku kadry czy braku zaangażowania. Być może zdecydował brak kompetencji klinicznych. Wydaje się również, że szereg osób udzielających pomocy działało w poczuciu winy za próbę samobójczą i przedłużało kontakt terapeutyczny.

Aripiprazol jest lekiem bezpiecznym, zarejestrowanym przez FDA w leczeniu młodych pacjentów: chorych na schizofrenię – od 13. r.ż., z autyzmem – od 6. r.ż., i z zespołem Tourette’a – od 6. r.ż. [3].

PRZYPADEK 4. MARIHUANA CZY SCHIZOFRENIA?

Pacjent, lat 24, od 12 lat mieszka w Irlandii, studiuje oceanografię. Hobby: gotowanie, kucharstwo, okresowo wykorzystywane jako zawód.

Między marihuaną a schizofrenią

Zmiana zachowania nastąpiła ok. 2–3 lat temu i polegała na wycofaniu z aktywności, zubożeniu, braku woli do działania, z narastającymi zaburzeniami poznawczymi. Pacjent miał częściową świadomość swojej przemiany. W czasie kolejnych 2 lat był łącznie u 10 lekarzy oraz terapeutów, zarówno w Polsce, jak i w Irlandii. Rozpoznano stereotypowo uzależnienie od tetrahydrokannabinoli (THC) poddawano pacjenta terapii w tym kierunku. W archiwalnej dokumentacji medycznej powtarzają się

opisy, być może kolejno przepisywane, o braku woli, braku radości, wycofaniu i ambiwalencji. Każdorazowo były one interpretowane jako wynik przyjmowania THC.

Retrospektywnie pacjent opisywał, że palił marihuanę, by czuć się „bardziej interesujący”. Dopiero w fazie psychotycznej, „gdy przestał mieć siłę na życie”, wystraszył się i odstawił marihuanę. Jednocześnie na praktycznie każdej wizycie lekarskiej był sprawdzany testem na THC – wyniki były negatywne.

Okres nieskutecznego leczenia przerwała interwencja rodziców pacjenta. Wdarli się oni do mieszkania syna, który „nie mógł się wypowiadać, nic go nie interesowało, był po prostu brudny”. Mieszkanie sprawiało wrażenie, jakby od kilku lat nic nie było z niego wyrzucone. Rodzice skonsultowali się wówczas z lekarzem w Irlandii i dostali ponownie potwierdzenie, że są to tylko objawy palenia marihuany. Tymczasem, przypomnijmy, pacjent od ponad 2 lat miał każdy wynik badania na obecność substancji psychoaktywnych negatywny.

Schizofrenia

Z pomocą rodziców pacjent trafił do psychiatry w Polsce. „Nie mam ochoty do życia, od maja tak jest. Wszędzie byłem, w dziesięciu miejscach naraz. A teraz boję się wyjść z domu. W lutym bałem się nawet mówić głośno, bałem się, że ktoś może mnie słyszeć, żeby głośno nie rozmawiać. W sumie to było pierwsze piętro i to byłoby dziwne, żebym słyszał na dworze” – relacjonował pacjent.

W opisie stanu psychicznego: „Prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie. Nastrój obojętny, kontakt z pacjentem trudny, zza szyby, otamowania, zaburzenia koncentracji, afekt nieadekwatny, spłycony. Elementy myślenia paralogicznego, symbolicznego, magicznego, potwierdzają pseudohalucynacje słuchowe oraz urojenia prześladowcze, ksbne i oddziaływania zewnętrzne. Bez wglądu w objawy choroby”.

Wstępnie rozpoznano schizofrenię paranoidalną. Rozpoczęto leczenie olanzapiną 10 mg/24 h. Pacjent przyjmował lek pod kontrolą rodziców.

W ciągu 2 tygodni stan chorego zmieniał się bardzo dynamicznie. Zasadniczo się poprawiał, pacjent był bardziej adekwatny, mniej dziwny w kontakcie z otoczeniem, swobodniej (a nawet z odhamowaniem) zaczął opowiadać o urojeniach wpływu, oddziaływania, nasyłania myśli, o słownych omamach pierwszorzędowych. Z drugiej strony poprawa funkcji poznawczych została spożytkowana na propagowanie części treści urojeniowych. Pa-

cjent był zmuszany przez rodziców perswazją do wizyt u lekarza, twierdził, że to lekarz potrzebuje pomocy, a nie on sam. Zwiększono dawkę olanzapiny do 20 mg/24 h.

Złota rybka

Na jedną z wizyt zgłosił się ojciec, a syn pozostał przed gabinetem. Lekarz wyszedł do niego i zawarł kontrakt terapeutyczny, że jeżeli pacjent nie poczuje się lepiej w ciągu 3 miesięcy, to on uzna, że popełnił błąd diagnostyczny i leczenie się zakończy. I *vice versa*: gdy nastąpi poprawa, leczenie będzie kontynuowane, a lekarz otrzyma – jak obiecał pacjent – złotą rybkę.

Była to trudna faza leczenia, gdyż pacjent stał się negatywny, małomówny, wycofany, z trudem skupiający uwagę. Konsekwentnie stosowano 20 mg/24 h olanzapiny i w ciągu 6 tygodni uzyskano zasadniczą poprawę. W szczególności ustąpiły zaburzenia treści myślenia, kierujące zachowaniem pacjenta.

Nadal jednak, już po wycofaniu się ostrych objawów wytwórczych, obserwowano nadmierną senność i spowolnienie psychoruchowe. Nastąpił przyrost masy ciała (ok. 7 kg). Pacjent przyjechał na wizytę i kategorycznie odmówił dalszego leczenia, twierdząc, że „zrobiono z niego muła”.

Dokonano zmiany leczenia. Wprowadzono aripiprazol 15 mg/24 h oraz zmniejszono dawkę olanzapiny do 5 mg/24 h. Po 3 tygodniach od tej zmiany pacjent zadzwonił – po raz pierwszy sam – do lekarza, by się pochwalić, że właśnie idzie do fryzjera („patrzeć na siebie nie mogę”). Ostatni raz ostrzygł się 2 lata wcześniej; miał dredy długości 60 cm.

Na wizytę kontrolną, po blisko 18 tygodniach leczenia połączeniem aripiprazolu 15 mg/24 h i olanzapiny 5 mg/24 h, pacjent przyjechał sam z prezentem – obietnicą w kontrakcie złotą rybkę (faktycznie, był to bojownik). Podziękował, że lekarz „walczył o niego, kiedy on sam tego nie potrafił”.

Pacjent obecnie kontynuuje leczenie. Wrócił na studia oceanograficzne, jest coraz bardziej aktywny. Schudł ok. 5 kg w porównaniu z maksymalną masą ciała w okresie monoterapii olanzapiną.

Omówienie

Współcześnie dla wielu pacjentów palenie marihuany jest zarówno czynnikiem spustowym psychoz, jak i maskującym ich rozwój [4]. Co niekorzystne, powszechne jest wśród terapeutów i opiekunów przypisywanie

Neuroleptyki: poprawiając ich skuteczność, redukując działania niepożądane. Seria przypadków. Część 2.
M. Polikowska, B. Łoza

narkotykom winy za wszelkie zaburzenia zachowania. W opisanym przypadku nawet negatywne wyniki testów na obecność THC nie spowodowały zmiany nastawienia wobec pacjenta. Prowadziło to do niekorzystnego opóźnienia w podjęciu leczenia przeciwpsychotycznego. Co więcej, nierzadkie są kłopoty z rozróżnieniem psychoz ponarkotykowych i psychoz schizofrenicznych. W praktyce rozstrzygają długotrwałość zaburzeń i ich charakterystyczny „pierwszorzędowy” obraz kliniczny.

W sytuacji podwójnej diagnozy (środki psychoaktywne, psychoza) zaburzenia często przyjmują charakter lekooporny. Tak jak w opisanym przypadku wymaga to wówczas szczególnego wzorca leczenia – politerapii, w tym przypadku z zastosowaniem olanzapiny i aripiprazolu. Wszystkie zalety tego połączenia potwierdziły się u pacjenta [5]. Skuteczność olanzapiny została uzupełniona o korygujące efekty aripiprazolu (spadek masy ciała, wzrost aktywności) [6].

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 ważniejsze 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 mak-

symalnie 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. Kane JM, Schooler NR, Marcy P et al. The RAISE early treatment program for first-episode psychosis: background, rationale, and study design. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76: 240-246. Abstract.
2. Srihari VH, Tek C, Pollard J et al. Reducing the duration of untreated psychosis and its impact in the U.S.: the STEP-ED study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 335.
3. FDA, Food and Drug Administration [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/21436s04021713s03121729s02321866s0251bl.pdf].
4. Drake RE, Essock SM, Shaner A et al. Implementing dual diagnosis services for clients with severe mental illness. *Psychiatric Services* 2001; 54(1): 469-476.
5. 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.
6. 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.

Adres do korespondencji:

Maja Polikowska
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
02-353 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18