

Leki przeciwpsychotyczne stosowane w politerapii

Antipsychotics used in polytherapy

Bartosz Łoza, Maja Polikowska, Mariusz Bartyzel, Magdalena Wilk

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego Warszawa-Ochota



Bartosz Łoza
Kierownik Kliniki Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Klinicznego Centrum Zdrowia Psychicznego Warszawa-Ochota. Prezes Towarzystwa Neuropsychiatrycznego, prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrii Sądowej i prezes elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
Zainteresowania: innowacje w nauce i życiu.

STRESZCZENIE

Polifarmakoterapia z zastosowaniem leków psychiatrycznych oznacza równoczesne użycie co najmniej 2 leków psychiatrycznych u jednego pacjenta. Ogólne wskaźniki rozpowszechnienia terapii złożonej w psychiatrii wahają się od 13% do 90%, przy czym wykorzystanie leków przeciwpsychotycznych jest w tych przypadkach fundamentalne. Większość zastosowań politerapii opiera się na uzasadnionych przesłankach klinicznych, takich jak lekooporność, problem z dostosowaniem się do zaleceń, niepełna kontrola objawów lub zła tolerancja dotychczasowego leczenia. W innych przypadkach politerapia z lekami przeciwpsychotycznymi może stanowić próbę augmentacji czy celowanego leczenia różnych domen klinicznych (np. objawów poznawczych lub objawów negatywnych), a także stanowić wyraz przyzwyczajenia terapeutycznych lub być motywowana psychologicznie. Niezależnie od uzasadnienia klinicznego duża część pacjentów psychiatrycznych korzysta z politerapii z udziałem neuroleptyków, głównie olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu, łączonych z lekami przeciwdepresyjnymi, stabilizatorami nastroju lub innymi neuroleptykami.

Słowa kluczowe: politerapia, neuroleptyki

NAJWAŻNIEJSZE

Większość zastosowań politerapii opiera się na uzasadnionych przesłankach klinicznych.

HIGHLIGHTS

Most polypharmacy prescriptions with antipsychotics have justifiable clinical rationales.

Leki przeciwpsychotyczne stosowane w politerapii
B. Łoza, M. Polikowska, M. Bartyzel, M. Wilk

ABSTRACT

Psychiatric polypharmacy refers to the prescription of two or more psychiatric medications concurrently to one patient. The reported overall prevalence rates of polypharmacy in psychiatry vary between 13–90%, especially with fundamental use of antipsychotics. Most polypharmacy prescriptions with antipsychotics have justifiable clinical rationales, such as refractoriness, problems of adherence, poor control of symptoms, problems of intolerance and other reasons. In other cases, polypharmacy with antipsychotics may reflect an attempt of augmentation therapy, or a treatment of different symptoms domains (e.g., cognitive or negative symptoms), prescribing habits or psychological motivation. Whether clinically justifiable or not, lots of psychiatric patients are being treated with polypharmacy with antipsychotics, mostly olanzapine, quetiapine, and aripiprazole, combining them with antidepressants, mood stabilizers or other antipsychotics.

Key words: polytherapy, antipsychotics

WSTĘP

Politerapia ma ugruntowaną pozycję w psychiatrii – w całości oraz w szczególnej części wskazań. Ogólne wskaźniki rozpowszechnienia politerapii w psychiatrii wahają się od 13% do 90% [1]. Politerapię generują dwie grupy przyczyn:

1. przyczyny farmakologiczne i kliniczne
2. przyczyny psychologiczne.

Ad 1.

Z punktu widzenia psychiatrii klinicznej politerapia może oferować:

- „wartość dodaną” – wyższą skuteczność kliniczną
- redukcję liczby objawów ubocznych.

Ad 2.

Politerapia motywowana psychologicznie może być racjonalna lub nieracjonalna:

- realizuje ilościową zasadę, zgodnie z którą „więcej znaczy lepiej”, co może wynikać z potrzeby pacjenta, lekarza, nacisku rodziny itp.
- to procedura „aktywizująca się” wszędzie tam, gdzie występuje ograniczona skuteczność dostępnych metod leczenia, czyli w zaburzeniach o niepełnej poprawie, lekoopornych.

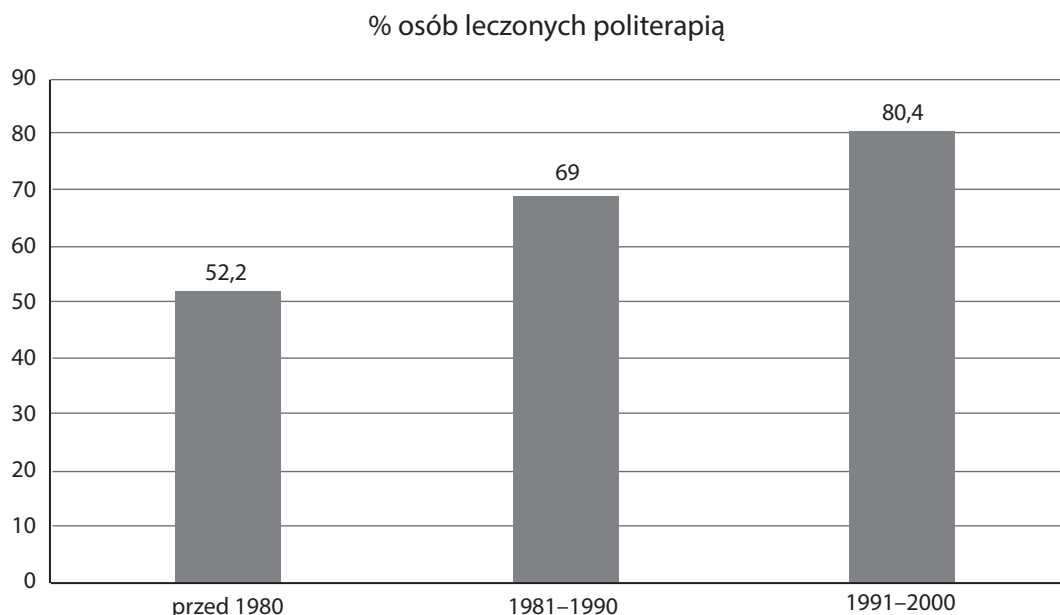
Kombinacje lekowe odwzorowują składniki (sumują lub odejmują efekty farmakologiczne), ale też wnoszą **własny potencjał terapeutyczny**. Mogą więc dodatkowo:

- oferować korzystniejszą farmakodynamikę i farmakokinetykę niż leki podawane osobno
- poprawiać współpracę z pacjentem, np. w długoterminowym leczeniu

- „legitymizować” duże dawki leków, nie narażając lekarzy na zarzut przekraczania zalecanych dawek maksymalnych.

Potencjał do stosowania kombinacji lekowych w psychiatrii jest prawdopodobnie zbliżony do innych dyscyplin medycznych. Jednak o ile w kardiologii, onkologii czy w leczeniu antyretrowirusowym politerapia stała się uznanym standardem, często przyjmując formę złożonych tabletek (tzw. *polypill*), o tyle w psychiatrii obowiązuje formalna „moralna wstrzeźliwość” przed zalecaniem kombinacji leków, pomimo powszechnej jej praktyki [2]. Co więcej, następuje stopniowy, ale systematyczny wzrost częstości leczenia psychofarmakologicznego realizowanego w formie politerapii (ryc. 1) [3]. Udział kuracji z zastosowaniem co najmniej 3 leków obejmuje połowę (49,7%) ogółu pacjentów hospitalizowanych, przy czym średnia liczba leków psychotropowych w trakcie pobytu w szpitalu wynosi 2,9 – z długoterminową tendencją wzrostową [3].

Kluczowe jest to, że w ostatnich latach całkowity wzrost częstości politerapii w psychiatrii był wynikiem przede wszystkim wzrostu zastosowań neuroleptyków atypowych, a zwłaszcza kwetiapiny, olanzapiny oraz aripiprazolu [4].

Rycina 1. Politerapia u hospitalizowanych pacjentów psychiatrycznych w kolejnych dekadach; metaanaliza na podstawie 28 badań.

KIERUNKI POLITERAPII PRZY WYKORZYSTANIU NEUROLEPTYKÓW

Neuroleptyki + antydepresanty

Kombinacje te stosuje się we wszystkich klasach zaburzeń. Jest to uzasadnione w głównej mierze tzw. podejściem wymiarowym (w przeciwieństwie do kategoryjnego), co oznacza, że każdy stan kliniczny ocenia się niezależnie w obrębie różnych wymiarów, w tym przypadku: wymiaru psychotycznego lub dezorganizacji (tu ma pomóc neuroleptyk) oraz wymiaru depresyjnego (tu ma pomóc lek przeciwdepresyjny). Uogólniając – w każdym zaburzeniu psychicznym może się ujawnić towarzysząca depresja, co uprawnia do interwencji/dodania leku specyficznego przeciwdepresyjnego. Na przykład zastosowanie olanzapiny i escitalopramu umożliwia zestawienie dwóch najskuteczniejszych leków w swoich klasach, stąd popularność kombinacji działającej w dwóch wymiarach zaburzeń: myślenia i depresji [5].

Neuroleptyki + stabilizatory nastroju

Kombinacje te są stosowane ogólnie w zaburzeniach emocji, a więc nie tylko w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, a nawet nie tylko w zaburzeniach dwubiegunowych i jednobiegunowych; są m.in. regulatorami zaburzeń zachowania – w tym u dzieci i młodzieży, w upośledzeniach umysłowych oraz w zaburze-

niach psychoorganicznych; ten typ połączenia ma na celu głównie wzrost skuteczności leczenia. Wiadomo, że w zaburzeniach dwubiegunowych długoterminowa profilaktyczna skuteczność pojedynczych leków dotyczy nie więcej niż 50% populacji (utrzymanie poprawy); natomiast połączenie 2 leków z reguły podnosi tę skuteczność do ok. 80% [6]. Połączenia neuroleptyków i stabilizatorów nastroju są obecnie dominującą formą politerapii zaburzeń dwubiegunowych, a właściwie – dominującą formą farmakoterapii tych zaburzeń w ogóle [6–8]. Politerapia olanzapiną i walproinianem jest jedną z najlepiej zbadanych opcji terapeutycznych w klinice zaburzeń dwubiegunowych [9] – a jednocześnie jedną z najpopularniejszych wśród lekarzy praktyków w Polsce [10]. Wskazaniem do takiej formy leczenia są: stany manii, stany depresyjne, zaburzenia naprzemienne, przypadki lekooporne i z niepełną poprawą, długoterminowe leczenie podtrzymujące remisję, a przede wszystkim – stany mieszane.

Neuroleptyk + neuroleptyk

Co najmniej z trzech powodów połączenia takie stają się coraz bardziej popularne:

- w zaburzeniach lekoopornych dla zwiększenia skuteczności leczenia, np. klozapina + risperidon, klozapina + amisulpryd, klozapina + aripiprazol

Leki przeciwpsychotyczne stosowane w politerapii

B. Łoza, M. Polikowska, M. Bartyzel, M. Wilk

- ze względu na szczególne właściwości kwetiapiny jest ona często dodawana jako lek promujący sen, działający przeciwłękowo i przeciwdepresyjnie
- ze względu na chęć ograniczenia objawów ubocznych niektórych neuroleptyków, np. ograniczenia powikłań metabolicznych, stosowane są połączenia z aripiprazolem
 - aripiprazol + klozapina [11]
 - aripiprazol + olanzapina [12].

Oba wymienione powyżej połączenia aripiprazolu umożliwiają poprawę parametrów metabolicznych, glikemii, cholesterolemii i spadek masy ciała, przy równoczesnej poprawie skuteczności leczenia [11, 12].

Neuroleptyk + inne substancje

- Olanzapina + samidorfan; badanie ENLIGHTEN I i II; połączenie to weszło właśnie w III fazę. Samidorfan ma blokować niekorzystne efekty metaboliczne olanzapiny.
- Połączenia z udziałem benzodiazepin są współcześnie poddawane surowej krytyce. Benzodiazepiny często otwierają listy leków uważanych za stosowane nietrafnie [2] i wywołujących niebezpieczne powikłania, w tym śmiertelne – przypadkowe i zamierzone [13].

BEZPIECZEŃSTWO POLITERAPII

Zrozumiała jest ostrożność w stosowaniu kilku farmaceutyków równocześnie. Jednak współczesne badania potwierdzają, że nowe generacje leków psychotropowych można bezpiecznie zestawiać. Dodanie antydepresantu do terapii neuroleptykiem zmniejsza ryzyko zgonu o połowę (ryzyko 0,57 x), a ryzyko samobójstwa spada jeszcze bardziej (0,15 x) u pacjentów pierwszorazowych, długotrwale leczonych z powodu psychozy [13].

Dobór leków w zestawie może być farmakokinetycznie bezpieczny lub nie. Przykładem trafnego zestawienia farmaceutyków z różnych klas mogą być 3 leki:

- olanzapina – metabolizm poprzez cytochrom P450 – izoenzym 1A2 i w mniejszym stopniu – 2D6
- escitalopram – cytochrom P450 – izoenzym 3A4 i 2C19
- kwas walproinowy – β -oksydacja wątrobowa.

Równoczesne stosowanie tych leków nie narusza zatem metabolizmu pozostałych.

Warsztat przeprowadzony w 2011 r. [10] wśród 730 psychiatrów ujawnił dominujący trend w politerapii zaburzeń dwubiegunowych w Polsce, tj. preferencję łączenia neuroleptyków atypowych z kwasem walproinowym. Stosując tę samą metodologię, przeprowadzono powtórzone głosowanie w grupie 101 osób w czasie warsztatów w czerwcu 2012 r., podczas konferencji psychofarmakologicznej w Serocku (www.neuropsychiatria.info), i uzyskano rezultat zbliżony w proporcjach do poprzedniego.

ZAREJESTROWANE KOMBINACJE NEUROLEPTYKÓW

Kombinacje te nawiązują do popularnych od kilkadziesiąt lat w USA leków złożonych (np. perfenazyna + amitryptylina, flufenazyna + nortryptylina).

Kombinacja olanzapina + fluoksetyna uzyskała w 2003 r. rejestrację FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu faz depresyjnych w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych typu I. Ponadto kombinacja ta ma od 2008 r. rejestrację w lekoopornych zaburzeniach depresyjnych (jednobiegunowych), także psychotycznych. Połączenie olanzapiny z fluoksetyną powstało w dużym stopniu na skutek dostępności obu leków (patentów) u jednego amerykańskiego producenta. Z kolei inny amerykański producent rozważał połączenie ziprasidonu i sertraliny.

Większość współczesnych rejestracji neuroleptyków w politerapii przyjmuje formę „opcji prawno-medycznej” do stosowania w złożonych kuracjach. Aktualne rejestracje FDA:

1. Epizody depresyjne w zaburzeniu dwubiegunowym:
 - a. olanzapina + fluoksetyna
 - b. lurasidon + lit lub walproinian (dodajmy, że kwetiapina jest zarejestrowana w tym wskazaniu w formie monoterapii).
2. Epizody depresyjne lekooporne w zaburzeniu jednobiegunowym:
 - a. olanzapina + fluoksetyna
 - b. kwetiapina + lek przeciwdepresyjny (SSRI lub SNRI)
 - c. aripiprazol + lek przeciwdepresyjny (SSRI lub SNRI)
 - d. brekspiprazol + lek przeciwdepresyjny (SSRI lub SNRI).

NIEZAREJESTROWANE POLITERAPIE

„Liderzy” rynku psychofarmakologicznego są prędkiej czy później badani pod kątem możliwości wykorzystania w politerapii (np. olanzapina + escitalopram, olanzapina + aripiprazol). Jednak ze względów formalnych połączenia te z reguły nie mają szansy na uzyskanie rejestracji pomimo korzyści wykazanych w badaniach [5, 9, 12].

Do stosowania tego typu połączeń skłania w dużym stopniu „psychologia” – politerapia wiąże się z podejmowaniem medycznego i prawnego ryzyka dla lekarza, dlatego zestawienia leków najlepszych w swoich klasach wydają się zarazem najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze. To jednocześnie przyczynia się do jeszcze większego wzrostu niszy zastosowań pozarejestryjnych (*off-label*) w psychiatrii – i tak stosunkowo największego wśród specjalizacji medycznych.

Wbrew obiegowym poglądom politerapia jest stosowana w psychiatrii celowo i bez trudu można określić najczęstsze racjonalne wskazania dla tego typu połączeń. Są to jednak bardziej wskazania syndromologiczne (na poziomie zespołów klinicznych) czy symptomatologiczne (na poziomie objawów), a nie nozologiczne (na poziomie „formalnych” zaburzeń/chorób psychicznych). Innym racjonalnym kierunkiem politerapii jest korygowanie efektów metabolicznych wywołanych stosowaniem neuroleptyków atypowych [14], czego najlepszym przykładem są połączenia aripiprazolu z neuroleptykami wywołującymi efekty anaboliczne [11, 12].

PODSUMOWANIE

1. Politerapia jest obecnie dominującą formą leczenia w psychofarmakoterapii.
2. Politerapia, pomimo swoich ograniczeń, jest metodą racjonalną, świadomie wykorzystywaną przez większość psychiatrów.
3. Podstawę dla rozwoju politerapii w ostatnich latach stanowiło szczególnie coraz częstsze stosowanie neuroleptyków atypowych, a przede wszystkim kwetiapiny, olanzapiny oraz aripiprazolu.

PIŚMIENNICTWO

1. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy In Psychiatry: A Review. *Mens Sana Monogr* 2013; 11(1): 82-99.
2. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW et al. Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 383-389.

3. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(3): 547-551.
4. Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 153.
5. Łoza B. (1) Politerapia olanzapiną i escitalopramem w przebiegu zaburzeń depresyjnych: przegląd badań i opis przypadków. *Neuropsychiatria* 2011; 3(suppl. 3): 1-8.
6. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B et al. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008; 110(1-2): 135-141. Epub 2008 Mar 10.
7. Baldessarini R, Henk H, Sklar A et al. Psychotropic Medications for Patients With Bipolar Disorder in the United States: Polytherapy and Adherence. *Psych Services* 2008; 59(10): 1175-1183.
8. Sagman D, Lee B, Chandresena R et al. A Canadian naturalistic study of a community based cohort treated for bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2010; 10(24): 1-10.
9. Łoza B. (2) Terapia skojarzona olanzapiną i dwuwalproiną w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych. *Neuropsychiatria* 2011; 3(suppl. 4): 1-8.
10. Łoza B, Czernikiewicz A. Pierwszy ogólnopolski konsensus na temat leczenia zaburzeń dwubiegunowych. *Neuropsychiatria* 2011; 3(2): 52-58.
9. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Psychiatric Res* 2015; 62: 38-47.
10. 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.
11. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al. Polypharmacy with Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psych* 2012; 69: 476-483.
12. Łoza B. Rozdział 49: Problemy metaboliczne chorych na schizofrenię i zaburzenie dwubiegunowe. W: Mamcarz A. Zespół metaboliczny. Wydanie II rozszerzone. Medical Education, Warszawa 2008: 587-602.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: klinika@tworki.com.pl