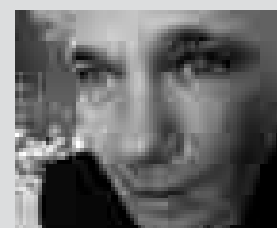


# Neuroleptyki długo działające w postaci iniekcyjnej. Kazuistyka

## Long-acting injectable antipsychotics. Case studies

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



**Bartosz Łoza**  
Kierownik Kliniki  
Psychiatrii  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego, Zastępca  
Dyrektora ds. Lecznictwa  
Mazowieckiego  
Specjalistycznego  
Centrum Zdrowia  
im. prof. Jana  
Mazurkiewicza,  
Przewodniczący  
Mazowieckiej Rady  
Zdrowia Psychicznego.  
Hobby: eksploracja  
sukcesów i porażek  
noworocznych  
postanowień.

### STRESZCZENIE

Brak współpracy w leczeniu jest znaczącym problemem w schizofrenii, ponieważ pacjenci od samego początku zaburzeń w tej chorobie wykazują deficyty neurokognitywne, a w szczególności brak wglądu, i dlatego mogą nie rozumieć potrzeby systematycznego przyjmowania leków. Z tego powodu długo działające neuroleptyki w postaci iniekcyjnej są użyteczne, gdyż po ich podaniu zagwarantowany jest długoterminowy efekt klinicznej poprawy. W istocie, długo działające postacie leków zapewniają szereg dodatkowych korzyści związanych z ustabilizowaniem stężenia leku w organizmie, wyższą skutecznością, niższą nietolerancją, a także znaczącą poprawą współpracy. Ponieważ dostępnych jest coraz więcej długo działających neuroleptyków II generacji, zaproponowano stworzenie kolekcji przypadków klinicznych poświęconych tej formie leczenia. Artykuł przedstawia charakterystykę pacjentów, w których leczeniu zastosowano neuroleptyki długo działające.

**Słowa kluczowe:** długo działające neuroleptyki w formie iniekcji, neuroleptyki depot, kazuistyka

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Długo działające neuroleptyki w postaci iniekcyjnej są coraz częściej stosowane w celu uzyskania poprawy we wczesnych zaburzeniach schizofrenicznych.**

#### HIGHLIGHTS

**Long-acting injectable antipsychotics are used more and more frequently in order to improve the early schizophrenic disorders.**

## ABSTRACT

Nonadherence to medications is a tremendous problem in schizophrenia because patients at the very onset have neurocognitive deficits, especially lack of insight and they may not understand that they have to take systematically antipsychotic medicines. Because of that, injectable long-acting antipsychotics are useful as once they're administered, long-term clinical improvement is guaranteed. Actually, long-acting formulation offers some added benefits of a more steady level of drug in the patient's system, higher efficacy, lower intolerability, and impressive improvement of adherence. As long-acting second-generation antipsychotics are more and more popular, the idea to make the collection of case studies with long-acting antipsychotics was put forward. The article presents the characteristics of patients that received the long-acting antipsychotics in the treatment.

**Key words:** long-acting injectable antipsychotics, LAI, depot antipsychotics, case studies

## WSTĘP

Artykuł stanowi merytoryczne podsumowanie projektu „Polska Kazuistyka LAI 2012–2013”, zbierającego, w formie otwartego konkursu, opisy przypadków leczenia pacjentów ze schizofrenią za pomocą długo działających neuroleptyków w postaci iniekcyjnej. Ogółem do projektu zgłoszono 41 opisów przypadków z całej Polski.

Leczenie neuroleptykami w postaci iniekcji, ze stopniowo uwalniającym się lekiem, zapoczątkowano w roku 1966, kiedy wprowadzono pierwszy neuroleptyk depot – flufenazyne enantat [1]. Pomysłodawcą nowego leku był G.R. Daniels, dyrektor firmy Squibb & Sons. Było to równocześnie drugie, po ginekologii, wykorzystanie tego typu technologii. Kolejnymi kamieniami milowymi były prace pojawiające się od początku lat 70., dowodzące, że leki długo działające poprawiają długoterminową współpracę z pacjentem, a następnie wskazujące na korzyści dla systemu psychiatrii środowiskowej. Kolejnym kamieniem milowym było wprowadzenie w roku 2004 pierwszego długo działającego neuroleptyku II generacji – risperidonu (długo działająca postać w iniekcjach – LAI, *long-acting injectable*) [1]. Obecnie pojawia się coraz więcej atypowych neuroleptyków w postaci LAI; w tej formie dostępne są już: risperidon, olanzapina, paliperidon i aripiprazol, a w trakcie badań znajdują się kolejne (lurasidon, iloperidon).

Współczesne metaanalizy pokazują przewagę skuteczności długo działających neuroleptyków w postaci iniekcyjnej nad neuroleptykami przyjmowanymi doustnie. W ostatnio opublikowanej metaanalizie uwzględniono badania wykorzystujące szczególną metodologię porównań lustrzanych, polegającą na sekwencyjnym (na zmianę) podawaniu neuroleptyków doustnych i iniekcyjnych tym samym chorym [2]. Spośród 582 publikacji spełniających wstępne kryteria poszukiwań włączono do metaanalizy ostatecznie 25 prac. Objęły one grupę 5483 pacjentów ze schizofrenią, leczonych przez co najmniej 12 miesięcy obiema postaciami tego samego neuroleptyku. LAI znacząco lepiej (ponad dwukrotnie) chroniły przed nową hospitalizacją (ryzyko 0,43x;  $p < 0,001$ ) lub – przy zastosowaniu nieco innego wskaźnika – zmniejszyły ogólną liczbę hospitalizacji (ryzyko 0,38x;  $p < 0,001$ ). Podkreśla się, że jedynie metodą porównań lustrzanych można realistycznie porównać skuteczność leczenia LAI i standardowych tabletek. Stosując klasyczne, randomizowane badania, często uzyskuje się nienaturalistyczne wyniki, co prowadzi do nieprawdziwej konkluzji, że „wszystkie metody leczenia są takie same” [2]. Stąd też pomysł na wykorzystanie badań kazuistycznych.

Prezentacje przypadków klinicznych to jedna z najsłabszych form prezentacji wiedzy medycznej [3]. Zawiera w sobie prawdziwe, bezpośrednie doświadczenie kliniczne, ale też nie zaniedbuje odpowiedniego poziomu uogólnienia naukowego. Prezentacje przypadków klinicznych stanowią niezwykle popularną formę upowszechniania wiedzy. Dotyczy to zwłaszcza psychiatrii, której powszechnie znana frustracja – niezaspokojona potrzeba ścisłego zdefiniowania zaburzeń – może być w jakimś stopniu zaspokojona trafnym opisem fenomenologicznym.

JACY PACJENCI ZNALEŻLI SIĘ W ZGROMADZONEJ KAZUISTYCE?

Poniżej przedstawiono cechy pacjentów zgłoszonych do kazuistyki, ich charakterystykę demograficzną i kliniczną.

## Wiek

Średni wiek pacjentów wynosił 32,5 roku. To zdecydowanie mniej, o blisko 10 lat, niż średni wiek pacjentów hospitalizowanych na polskich oddziałach ogólnopsychiatrycznych. Oznacza to, że decyzja o zastosowaniu leczenia neuroleptykiem LAI ukierunkowana była na pacjentów, którzy nie osiągnęli jeszcze okresu rezydualnego zaburzeń.

## Płeć

Mężczyźni stanowili 3/5 ogółu zgłoszonych przypadków, kobiety zaś 2/5. Generalnie odpowiada to charakterystyce rozkładu płci wśród osób hospitalizowanych z powodów psychiatrycznych (niewielka przewaga mężczyzn).

## Długotrwałość dotychczasowych zaburzeń

Istnieje wiele, prostych i skomplikowanych, sposobów określania długotrwałości przebiegu schizofrenii: w latach od pierwszego epizodu, z uwzględnieniem objawów prodromalnych, z uwzględnieniem objawów prepsychotycznych, z uwzględnieniem okresu nieleczonej psychozy, z wyodrębnieniem schizofrenii wczesnej (pierwsze 2–5 lat) etc. Schizofrenia ma też własny, dynamiczny system określania długotrwałości zaburzeń, np. wyliczenie tylko liczby hospitalizacji, czy wyliczenie zaostreżeń, a więc epizodów toksycznych dla ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci prezentowani w zgłoszonych opisach chorowali średnio 7,25 roku, czyli z punktu widzenia zmian neurorozwojowych nadal stanowili grupę o dużej dynamice procesu schizofrenicznego. Jeśli odliczyć jednego pacjenta najpewniej mającego parafrenię, to średni czas, jaki upłynął od kwalifikacji do leczenia neuroleptykiem LAI, wynosił ok. 5 lat.

Liczba hospitalizacji (łącznie z obecną) wynosiła (po zaokrągleniu) 3 – do czasu obecnego rozpoczęcia farmakoterapii metodą LAI.

## Stan cywilny

8/10 pacjentów było samotnych, choć z reguły funkcjonowali oni w wieloosobowych, wielogeneracyjnych rodzinach, z rodzicami i/lub rodzeństwem. 1/10 pacjentów pozostawała w niesformalizowanych związkach i miała dzieci. 1/10 pacjentów funkcjonowała we własnych, sformalizowanych rodzinach. To typowy rozkład demograficzny wśród chorych na schizofrenię. Współczesne procesy kulturowe i różne stereotypy raczej utrwalają ten stan.

## Diagnoza

Niemal wszystkie zgłoszone przypadki obejmowały chorych na schizofrenię. Analizując dane kliniczne, należałoby potwierdzić trafność tych rozpoznań, chociaż można byłoby uściślić niektóre z nich. Prawdopodobnie występowały pojedyncze przypadki podwójnych rozpoznań (narkotyki, alkohol), przypadek parafrenii i psychotycznych zaburzeń dwubiegunowych.

Najczęściej, zagłębiając się w szczegółową typologię, obserwowano zaburzenia paranoidalne w fazie niepełnej remisji objawów wytwórczych (ok. 1/2 pacjentów). W około 1/3 byli to chorzy w stanie dezorganizacji psychicznej, w okresie zaostrzenia. Zdarzały się przypadki schizofrenii neurorozwojowej i zaburzenia schizoafektywnego.

## Leczenie

Należy podkreślić, że wszystkie przypadki rozpoczęcia leczenia LAI miały miejsce podczas hospitalizacji. Oznaczałoby to, że rozpoczynanie farmakoterapii długoterminowej – abstrahując od wszystkich uwarunkowań klinicznych – silnie zależy od strony technologicznej tego przedsięwzięcia. To uzasadniałoby postulat tworzenia specjalistycznych ośrodków (klinik) skupionych na prowadzeniu farmakoterapii LAI.

Kolejnym spostrzeżeniem było to, że zgłoszone przypadki dotyczyły wyłącznie leczenia risperidonem LAI. Konkurs nie był zamknięty na stosowanie innych neuroleptyków LAI. Skądinąd wiadomo, że w Polsce maleje skłonność do stosowania klasycznych neuroleptyków, a olanzapina LAI dopiero wchodzi na rynek. Autorzy przytaczali w opisach stosunkowo często zuklopentiksól depot i haloperidol depot, ale jedynie jako leki zastępowane przez risperidon LAI.

Interesujące, że z trzech dostępnych dawek risperidonu w ponad połowie przypadków rozpoczynano kurację od 37,5 mg, a jednocześnie aż w 1/3 przypadków dawka była zwiększana jeszcze w trakcie tej samej hospitalizacji. Łącznie 3/5 pacjentów wypisanych ze szpitali miało dawki 37,5 mg lub 50 mg co 2 tygodnie. Oznacza to, że autorzy doniesień są stosunkowo doświadczeni w zakresie prowadzenia intensywnej kuracji risperidonem LAI.

Wskazywano, że równocześnie z risperidonem LAI, który wymaga w początkowej fazie uzupełnienia innym neuroleptykiem, stosowano z reguły doustny risperidon (3/4 pacjentów). W pozostałych przypadkach lekiem pomocowym były neuroleptyki klasyczne, jak zuklopentiksól depot.

tiksol, w tym także zuklopentiksol depot, i haloperidol depot, a także neuroleptyki atypowe, jak olanzapina, a nawet kłozapina (kontynuacja w ramach politerapii).

### Bezpośrednie przyczyny zastosowania LAI

Ponieważ nadal obowiązuje instrukcja refundacyjna o stosowaniu risperidonu LAI w określonej sytuacji klinicznej (schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego), to autorzy w swoich doniesieniach nie przywoływali tego zapisu, zapewne przyjmując go za oczywistość. Wskazywali natomiast następujące, realistyczne przyczyny zastosowania leku:

- niepełna poprawa w zakresie objawów wytwórczych od początku leczenia
- brak poprawy i zła tolerancja **po całej serii prób terapeutycznych**, z reguły od początku leczenia
- potrzeba przywrócenia **kompetencji do funkcjonowania we własnym środowisku**
- choroba przebiegająca **z dezorganizacją i agresją**, także w przypadku pacjentów pierwszorazowych.

Czasem odnotowywano bezpośredni argument, który spowodował zgodę pacjenta na leczenie risperidonem LAI. Były to zarówno argumenty pozytywne, np. obietnica wzmocnienia pracy OUN przez leczenie, rozumianego jako proces biologicznego zdrowienia, jak i argumenty negatywne, np. to, że brak leczenia spowoduje uruchomienie trybu wnioskowego dla przyjęcia do szpitala bez zgody.

### Szczególne przypadki

Trzy przypadki zwracają szczególną uwagę ze względów edukacyjnych i klinicznych:

1. Decyzja pacjenta o przyjmowaniu neuroleptyku w formie iniekcyjnej spowodowana brakiem akceptacji formy doustnej.
2. U dwóch osób nietolerancja risperidonu doustnego (niemożność ustawienia skutecznej dawki, przy równocześnie występujących objawach pozapiramidowych), a jednocześnie efektywna, dobrze tolerowana farmakoterapia risperidonem LAI.
3. Przypadek schizofrenii neurorozwojowej, występującej już w trzecim pokoleniu (babka, matka, córka), skutecznie leczony LAI w najmłodszej generacji.

Pierwszy przypadek odwraca stereotyp mówiący, że pacjenci zawsze wolą formy doustne terapii. Szereg badań wykazało, że zmiana tego poglądu następuje wraz z wypróbowaniem farmakoterapii LAI. W następnym przypadku (dwóch osób) potwierdził się fakt, że doustna

i iniekcyjna forma risperidonu mają odmienną charakterystykę farmakologiczną, a w rezultacie również ich zastosowania kliniczne mogą być różne. Trzeci przypadek to skomplikowany obraz kliniczny wynikający z uwarunkowania samą schizofrenią, a także indukcją zaburzeń ze strony babki i matki (łącznie ze sprzeciwem wobec jakiegokolwiek leczenia). Systematyczne leczenie LAI przyczyniło się do separacji od poglądów matki i babki.

### REZULTATY LECZENIA

Autorzy zgodnie obrazowali powszechny fakt poprawy w trakcie leczenia risperidonem LAI przez:

1. ustąpienie ciężkiego stanu klinicznego
2. wskazanie długości – w następnym okresie – przyjmowania risperidonu LAI
3. osiągnięte efekty poznawcze i społeczne terapii.

Wszystkie opisy przypadków odnotowywały co najmniej częściową poprawę kliniczną, a każdorazowo – zmieniającą się jakościowo sytuację pacjenta.

Średni czas utrzymywania się w terapii risperidonem LAI wynosił 2 lata (modalna). Podkreślano, że dzięki systematycznemu leczeniu doszło do reintegracji rodziny, odbudowy przez pacjenta/pacjentkę satysfakcjonującej pozycji w rodzinie, przywrócenia zdolności do udzielania pomocy innym, powrotu do przerwanej nauki, faktycznej współpracy i osobistego zaangażowania w leczenie.

Szczególnie te ostatnie rezultaty przeczą stereotypowej tezie, że niemożliwe jest zawarcie sojuszu terapeutycznego z chorującym na schizofrenię czy uzyskanie jego prawdziwego zaangażowania w leczenie. Niewątpliwie niezbędnym tego warunkiem jest jednak systematyczna, długoterminowa farmakoterapia.

### PODSUMOWANIE

W zgromadzonej kolekcji opisów klinicznych można zauważyć szereg wspólnych cech pacjentów chorujących na schizofrenię, którzy są kwalifikowani do leczenia za pomocą długo działających neuroleptyków w postaci iniekcyjnej. Lekarze preferują tę formę farmakoterapii, głównie za pomocą risperidonu długo działającego, przede wszystkim u chorych z niepełną remisją, stosunkowo młodych, u których z różnych przyczyn nie osiągnięto zadowalającej poprawy po pierwszym epizodzie. W opisach rezultatów leczenia odnotowywany jest przede wszystkim sukces farmakoterapii w obszarze społecznym; są to opisy osób chorych wracających do swojego

środowiska i podejmujących pracę, naukę lub na powrót integrujących się z systemem rodzinnym przez faktycznie wnoszoną aktywność czy rolę.

W opisach klinicznych zaznacza się więc zmiana postrzeżenia risperidonu długo działającego jako środka wykorzystywanego możliwie wcześnie w leczeniu procesu schizofrenicznego i z założeniem jakościowej zmiany. Najwyraźniej stereotyp farmakoterapii neuroleptykami depot pacjentów głównie rezydualnych, z niewielką nadzieją na poprawę, ustępuje współcześnie tej nowej, aktywnej strategii leczenia.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Johnson DAW. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195: S7-S12.

2. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. 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.
3. Green BN. How to write a case report for publication. *J Chiropr Med* 2006; 5: 72-82.

#### Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia  
im. prof. Jana Mazurkiewicza  
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4  
e-mail: klinika@tworki.com.pl

#### Podziękowanie

W publikacji wykorzystano przypadki kliniczne opisane przez Koleżanki i Kolegów: I. Jankowską, M. Kamińskiego, A. Kossakowską, M. Kozioł, W. Krzyszkowskiego, T. Kujawskiego, K. Mitulę, A. Mosiołek, H. Pastuszek, I. Patejuk-Mazurek, J. Rajewską, A. Siubę, K. Talkowską, M. Zielińską, M. Żak-Najdowską. Serdecznie dziękuję za udostępnienie danych klinicznych (B.Ł.)