

TEORETICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY PODÁVÁNÍ DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍCH INJEKČNÍCH ANTIPSYCHOTIK

THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS OF LONG ACTING INJECTION ANTIPSYCHOTICS

MILOSLAV KOPEČEK, CYRIL HÖSCHL

Psychiatrické centrum Praha a 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Článek podává přehled o poznacích a zkušenostech s užitím dlouhodobě působících injekčních antipsychotik (DPIA). Autoři odhadují, že preskripce DPIA v ČR tvoří asi 6 % všech antipsychotik. Zahraniční odhady předpokládají, že ve Finsku užívá DPIA cca 10 % pacientů, zatímco ve Velké Británii je to 25–33 %. Lze předpokládat, že zvýšení preskripce DPIA by mohlo snižovat míru relapsů a rehospitalizací, jak to naznačují některé studie.

Dále se autoři snaží definovat typ pacientů ideálních pro nejnovější DPIA. Olanzapin pamoát může být ideální volbou pro pacienty s předchozí odpovědí na olanzapin či MARTA antipsychotika jakož i pro non-adherentní pacienty citlivé na nežádoucí příznaky extrapyramidové a endokrinní (prolaktin). Cílovou skupinu uživatelů paliperidon palmitátu je možné definovat předchozí odpovědí na SDA antipsychotika a citlivostí k sedaci, zvýšení hmotnosti či anticholinergním nežádoucím účinkům.

Klíčová slova: dlouhodobě působící injekční antipsychotika, indikace, nežádoucí účinky

SUMMARY

The article informs about knowledge and experiences with long acting injection antipsychotics (LAI-A). Authors estimate that prescriptions of LAI-A in the Czech Republic represent 6% of all antipsychotics. There are estimations that 10% of patients with schizophrenia use LAI-A in Finland and about 25–33 % in Great Britain. We hypothesize that increased prescription of LAI-A could lead to decreased relapse rate and rehospitalisation what some studies indicate.

Further, authors try to define who is ideal patient for the use of the most new LAI-A. The olanzapine pamoat might be ideal for patients with previous response to oral olanzapine or other MARTA antipsychotics and for non-adherent patients sensitive to extrapyramidal and prolactin side effects. The target group of paliperidone palmitate might be specified by previous response to SDA antipsychotics as well as sensitivity to sedation, weight gain and anticholinergic side effects.

Key words: long acting injection antipsychotics, indication, adverse effects

Kopeček M, Höschl C. Teoretické a klinické aspekty podávání dlouhodobě působících injekčních antipsychotik. *Psychiatrie* 2012;16(4):188-197.

Úvod

K častým příznakům psychózy patří absence náhledu na nemoc a z toho vyplývající odmítání léčebných intervencí včetně užívání antipsychotik (AP). Dřívější odhady předpokládaly, že plně adherentní k léčbě je asi 1/3 pacientů, 1/3 je částečně adherentní a 1/3 pacientů je zcela neadherentní (Oehl et al., 2000). Elektronické sledování ambulantního užívání medicíny (detekce otevření lékovky) ukázalo, že tyto odhady jsou přibližně správné, neboť během 1 měsíce užívalo 80 % předepsaných dávek AP 48 % pacientů (Remington et al., 2007). Jiná studie ukázala, že během 6měsíčního sledování užívalo alespoň 70 % předepsaných dávek AP 43 % pacientů (Byerly et al., 2007). Tato studie ovšem také zjistila, že výpověď pacienta i přesvědčení lékaře o užívání AP jsou nespolehlivé (spolehlivost byla 43 % resp. 48 %).

Ještě přesvědčivějším důkazem o skutečném užívání léčiv mimo elektronického sledování, které není schopno detekovat např. skutečnost, že tableta nebyla spolknuta a vstřebána, ale byla pouze otevřena lékovka, je měření plazmatických hladin AP. Adekvátní plazmatické hladiny AP u pacientů po 3 měsících od propuštění z nemocnice byly zjištěny pouze u 23 % pacientů (Velligan al., 2003).

Pokud pacienti užívají méně než 80–70 % předepsaných dávek AP, jejich riziko relapsu psychózy a rehospitalizace je dvojnásobně vyšší proti pacientům užívající AP řádně (Weiden et al., 2004; Valenstein et al., 2002). Při prodloužení intervalu sledování na 2–5 let je riziko relapsu neadherentních pacientů vůči adherentním 5× vyšší (Robinson et al., 1999; Verdoux et al., 2000). Tyto výsledky potvrzuje nedávná studie, jež ukázala, že i relativně krátký interval non-adherence (2 týdny) zvyšuje riziko relapsu (Subotnik et al., 2011). Podrobně se věnoval non-adherenci v tomto časopise Mohr a Volavka (2011).

Mezi faktory, jež se podílejí na non-adherenci, patří tíže onemocnění (bludná symptomatika, absence náhledu), horší premorbidní kognitivní funkce, závislost na psychoaktivních látkách, nežádoucí účinky AP, ale i množství denních dávek AP (Masand et al., 2009). Některé výše uvedené faktory lze ovlivnit velmi snadno (např. změna AP podle nežádoucích účinků či užívání AP 1× denně), jiné lze modifikovat pomocí edukace a vhodného přístupu (např. náhled) a některé zatím zcela ovlivnit nelze (např. kognice). Zjednodušené dávkování, lepší kontrola užívání, jisté vstřebání antipsychotik, menší množství relapsů (NNT = 10) i riziko odstoupení z léčby pro neefektivitu (RR = 0,71) (Leucht et al., 2011) i méně některých nežádoucích účinků ve srovnání s perorálními preparáty

Tabulka 1: *Spotřeba antipsychotik v letech 2010 a 2011 v ČR (Škop B. et al., 2012)*

	předepsaná balení 2010	předepsaná balení 2011 (koeficient*)	přepočtené měsíčních dávek na balení pro rok 2011
antipsychotika všechny formy	3 264 239	3 266 905	3 266 905
flufenazin dekanóat	5 592	11 270 (5)	56 350
flupentixol dekanóat	6 120	5 661 (5)	28 305
haloperidol dekanóat	18 591	15 360 (5)	76 800
olanzapin pamoát	nebyl na trhu	16 (1)	16
paliperidon palmitát	nebyl na trhu	nebyl na trhu	
risperidon mikrosféry	33 352	31 000 (0,5)	15 500
zukupentixol dekanóat	3 112	3 021 (5)	15 105
DPIA	66 767	66 328	192 076
poměr DPIA ke všem formám antipsychotik	0,020	0,020	0,059

Vysvětlivky: DPIA – dlouhodobě působící injekční antipsychotika. * Protože pro DPIA není v systému AISLP (Škop et al., 2012) k dispozici definovaných denních dávek, odhadujeme, že 1 balení je zhruba měsíční dávka antipsychotik. U DPIA se liší množství injekcí v balení i frekvence užívání, proto byla balení násobena koeficientem, který předpokládá množství pacientů užívajících DPIA během 1 měsíce.

(menší rozkolísání hladin) jsou jasné teoretické i praktické argumenty pro užití dlouhodobě působících injekčních antipsychotik (DPIA).

Na základě předpokládané incidence nespolutracujících a relabujících pacientů bychom předpokládali, že by DPIA měla být užitá minimálně u 30 % pacientů. Realita je však poněkud jiná. V letech 2010 a 2011 bylo v ČR předepsáno 3,3 milionů balení AP, z nichž cca 192 tisíc měsíčních dávek (6 %) představovala DPIA (tabulka 1). Ve Finsku jsou předepisována DPIA asi u 10 % pacientů se schizofrenií, ve Velké Británii to je cca 25–33 % (Barnes et al., 2009). Lze předpokládat, že při očekávané restrukturalizaci lůžkového fondu a důrazu na ambulantní péči bude v následujících letech nezbytné změnit dosavadní zvyklosti při předepisování AP. Tento článek se snaží o souhrn dosavadních zkušeností s podáváním DPIA.

Statistické parametry

V textu je použito zavedených statistických parametrů jako je relativní riziko – poměr rizik (RR), poměr šancí (odds ratio – OR) či poměr nebezpečí (HR-hazard ratio), které kvantifikují velikost účinku u dat hodnocených kvalitativně (např. odpověď/remise/relaps). Mimo těchto proměnných je použit parametr – počet potřebný k léčbě (the number needed to treat (NNT)). NNT je klinicky srozumitelný ukazatel, jež vyjadřuje počet pacientů, který musí být léčen, aby se dosáhlo kýženého výsledku (např. odpověď, remise, dosažení cílového skóru) u jednoho pacienta navíc ve srovnání s komparátorem. NNT je převrácenou hodnotou absolutní redukce rizika. Jeli lékem A dosaženo výsledného efektu u 25 % pacientů navíc ve srovnání s komparátorem, je $NNT = 1/0,25 = 4$. Počet potřebný k poškození (the number needed to harm – NNH) je obdobný ukazatel jako NNT, pouze se týká sledovaného nežádoucího efektu. Intervence s nižším NNT je účinnější, zatímco intervence s vyšším NNH je bezpečnější. NNT a NNH jsou parametry, které dávají klinikům lepší představu o hodnocení léčby než pouhé použití statistické významnosti. Jejich použití musí být však uvážlivé se znalostí původní metodologie. Podrobněji se konceptu NNT věnoval Mohr a Citrome (2008). NNT může dovolit také hrubé srovnání lékových nákladů na léčbu. Jestliže NNT pro dosažení odpovědi je 7, což znamená, že je nutné léčit 7 pacientů lékem A ve srovnání s lékem B, abychom

dosáhli jednu odpověď navíc oproti léku B, pak můžeme říci, že nás jedna odpověď stojí 7× rozdíl ceny mezi lékem A a B. Uvedený postup je zjednodušující, protože nebere v potaz NNH, které někdy musí být řešeny hospitalizacemi či dalšími intervencemi a rozdíly ve finančních nákladech mezi léky nemusí být ve skutečnosti tak veliké.

Indikace

Antipsychotika obecně jsou léky volby pro potlačení neklidu, agitovanosti, agresivity a to nejen u schizofrenních, schizoafektivních a afektivních psychóz, ale i u organických psychických poruch včetně mentální retardace, poruch osobnosti, akutních reakcí na stres psychotické úrovně, somatoformních poruch s bludnými domněnkami až bludy, autismu či u motorických poruch, jako jsou tiky, Tourettův syndrom či Huntingtonova chorea. Indikace DPIA se od obecné indikace antipsychotik odlišují, i když jde o stejné účinné látky podávané pouze v jiné formě. Většina placebem kontrolovaných studií s DPIA byla testována především v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy, případně u pacientů s bipolární poruchou či mentální retardací. DPIA jsou preferována zejména tam, kde je zřejmá nízká míra spolupráce v užívání orálních antipsychotik (OAP), kterou lze stanovit např. po vyplnění dotazníku postojů k léčebné spolupráci (DAI – Drug Attitude Inventory), i když takové podmínky je u skutečně nespolutracujících pacientů těžko dostát, protože ti odmítají jakékoliv vyplnění čehokoliv.

Indikace DPIA dále předpokládá, že nejde jen o přechodný stav, který spontánně odezní, ale o dlouhodobé onemocnění, kde hrozí vysoké riziko relapsu při vynechání léčby. Z výše uvedených podmínek vyplývá, že jsou DPIA často podávána u pacientů, kteří jsou opakovaně hospitalizováni a kde je z průběhu onemocnění zřetelná nespolutrac (non-adherence) i to, že nejde o přechodné onemocnění. V poslední době se ukazuje, že i někteří pacienti s první epizodou schizofrenie mohou profitovat z léčby DPIA (Emsley et al., 2008; Kim et al., 2008) a nejeví se nešťastnější čekat s léčbou DPIA až na pozdní stádia chronicity. Mezi lékaři panují představy, že mnoho pacientů bude léčbu DPIA odmítat, ale nedávná studie ukázala, že 73 % pacientů s 1. epizodou schizofrenie akceptovalo doporučení pokračovat v léčbě DPI-risperidonem (Weiden et al., 2009).

V indikacích nových DPIA se dále objevuje požadavek, že mohou být nasazována pouze u pacientů, kde se prokázala účinnost perorálních AP, přestože účinnost některých DPIA byla prokázána ve srovnání s placebem i u akutně nemocných pacientů bez předchozího ověření odpovědi na léčbu (Lauriello et al., 2008; Pandina et al., 2010). Akutně psychotický agresivní nespolupracující pacient s první epizodou schizofrenie, který nebyl dosud nikdy léčen, tak musí při oficiálním postupu lege artis užívat perorální antipsychotika, která ovšem dobrovolně polykat odmítá, nebo musí mít denně aplikovány nitrosvalové injekce namísto aplikace injekce 1× za týden až za měsíc, jak je to možné v případě DPIA.

Kontraindikace

Mimo hypersenzitivity na účinnou látku případně fenothiaziny u DPI-flufenazinu a risperdal u DPI-paliperidonu jsou uváděny v souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro všechny DPIA obecné kontraindikace (KI) antipsychotik jako je oběhový kolaps, útlum vědomí a kóma. U DPI-haloperidolu jsou navíc uváděny jako KI léze bazálních ganglií, EPS, rizikové stavy vedoucí k prodloužení QT intervalu a podání osobám mladším 18 let. Podání DPI-olanzapinu je KI při angulárním glaukomu. Podání flufenazinu je KI při poškození nebo jen při podezření na organické poškození mozku, při těžkých depresivních stavech, EPS, poškození jater, krevní dyskrázii, u dětí do 12 let, v graviditě a laktaci.

V těhotenství je tedy explicitně KI podání flufenazinu, u jiných léčiv se doporučuje zvážit míru rizik podání DPIA ku jejich prospěchu.

Pouze v případě paliperidonu je v SPC uvedeno, že se nesmí užívat při kojení. V případě olanzapinu mají být matky poučeny, aby nekojily. U olanzapinu, zyklopentixolu a flupentixolu jsou kvantifikovány dávky požití kojencem, a to: 1,8 %, nižší než 1 % resp. nižší než 0,5 % dávky podané matce vztažené k její hmotnosti (mg/kg).

Depotní antipsychotika 1. generace

DPIA-1. generace (haloperidol dekanóat, flufenazin dekanóat, flupentixol dekanóat a zyklopentixol dekanóat) jsou estery účinné látky s mastnou kyselinou (kyselina dekanová), které jsou rozpuštěny v olejovém nosiči. Olejové roztoky musí být aplikovány pomalu (1 ml/10 sekund) a jsou někdy spojeny s bolestivostí a kožní reakcí v místě injekce, která může trvat až 3 měsíce. Jako prevence těchto bolestivých komplikací se doporučuje injekční aplikace tzv. Z-technikou, která spočívá v postupném tažení kůže a podkoží během hluboké intramuskulární aplikace injekce.

DPIA-1. generace mohou způsobit akutní extrapyramidové příznaky (EPS) v podobě akutních dystonií. Většina akutních dystonií se objevuje v 1.–2. týdnu po podání preparátu. Pro eliminaci rizika akutní dystonie je u DPIA-1. generace doporučována tzv. úvodní testovací dávka (tab. 6). Preventivní podávání anticholinergik se nedoporučuje. V případě rozvoje parkinsonoidu je nezbytné podávat anticholinergika dlouhodobě. Tardivním dyskinesím lze předejít pokud se DPIA podávají v doporučených intervalech a nižších dávkách (tab. 6). Podrobné rozdíly ve farmakodynamice, farmakokinetice a efektivitě DPIA shrnují tabulky 2–4.

Efektivita DPIA první generace v léčbě schizofrenie

Jedním z parametrů, které lze použít k porovnání efektivit antipsychotik, je míra předčasného opuštění studie ze všech důvodů. Toto kritérium odráží terapeutický efekt i snášenlivost účinné látky. Při léčbě všemi DPIA-1. generace opustilo studii předčasně z různých důvodů méně pacientů než při léčbě placebem tab. 4. V tomto parametru dosáhl nejlepšího efektu vůči placebo DPI-haloperidol (NNT = 2). Haloperidol se v tomto kritériu nelišil v přímém srovnání s ostatními DPIA-1. generace. Pouze v jedné studii významně méně pacientů užívajících 80 mg haloperidolu 1× za 4 týdny odstoupilo dříve ze studie než při léčbě flufenazinem podávaným v průměrné dávce 21 mg každé 2 týdny. V ostatních srovnáních s flufenazinem byly průměrné dávky flufenazinu vyšší (75 mg/2–4 týdny, 84 mg/4 týdny, 106 mg/4 týdny). Při porovnání s placebem bylo třeba při léčbě haloperidolem méně přídatné antipsychotické medikace (NNT = 2), bylo pozorováno méně často rozostřené vidění a třes byl stejně častý jako při léčbě placebem. DPI-haloperidol se neodlišoval od p.o. haloperidolu ani od ostatních DPIA-1 generace v efektivitě či nežádoucích účincích (Qurashi et al., 2009). Haloperidol dekanóat je preferován u pacientů, u nichž je třeba zklidnění, ale není vhodná nadměrná sedace a dále u pacientů se špatnou funkcí jater či v případech, kdy jsou na obtíž anticholinergní NÚ nebo váhový přírůstek.

Flufenazin (dávka nebyla publikována) ukázal velmi dobrý efekt v předcházení relapsů ve srovnání s placebem (NNT = 2) v 2letém sledování, ne však v kratších 6měsíčních studiích (prům. dávka – 12,5–25 mg/2 týdny) (David et al., 2011). Předčasné opuštění studie bylo při léčbě placebem pozorováno častěji než při léčbě flufenazinem (NNT = 4), ale pouze v jedné 2leté studii nikoliv v kratších 6měsíčních studiích (David et al., 2011). Lze spekulovat o roli dávky, protože neúspěšné studie užívaly relativně nízkou dávku (prům. dávka – 12,5–25 mg/2 týdny), avšak informace o dávkách pro 2leté sledování nebyly publikovány. Při porovnání nízkých vs. středních a středních vs. vysokých dávek flufenazin dekanóátu nebyl shledán rozdíl v efektivitě. V jediné studii provádějící srovnání nízkých a středních/vysokých dávek flufenazin enanthátu byla pozorována nižší míra relapsů na vyšších dávkách, nebyl však pozorován rozdíl v předčasném opuštění studie. DPI-flufenazin ukázal zřetelnou nevýhodu ve srovnání s placebem i OAP, protože způsoboval negativní symptomatiku (NNH = 4). DPI-flufenazin se jeví jako klasický představitel AP 1. generace, která jsou sice účinná, ale působí nezanerbatelnou míru nežádoucích účinků.

DPI-zuklopentixol byl porovnáván vůči placebo jen v léčbě poruch chování u mentálně hendikepovaných pacientů, kde byl účinnější než placebo (Izmet et al., 1988), ale placebem kontrolované studie v léčbě schizofrenie nebyly provedeny. U pacientů se schizofrenií byl DPI-zuklopentixol v 1letém sledování efektivnější ve srovnání s jeho orálním analogem v redukci násilného chování (Arango et al., 2006). Při vzájemném porovnání některých DPIA 1. generace mezi sebou (perfenazin 141 mg/2 týdny, flupentixol 25–300 mg/4 týdny, haloperidol 90 mg/4 týdny, zyklopentixol 280 mg/2–4 týdny) bylo při 3–12měsíční léčbě zyklopentixolem zaznamenáno méně relapsů (NNT = 8) i menší potřeba přídatné antidepressivní léčby (NNT = 7) (da Silva et al., 2009). Zyklopentixol však měl ve srovnání s flupentixolem (25–300 mg/2–4 týdny) či haloperidolem (90 mg/4 týdny) více všech nežádoucích účinků NNH = 5. Zyklopentixol-dekanóat je vhodný zejména pro léčbu pacientů agitovaných, neklidných, hostilných nebo agresivních.

Tabulka 2: Vazebné konstanty antipsychotik pro receptorové systémy (upraveno dle <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>)

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	D1	D2	H1	M1	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2c	
aripirazol*	26	74	387	0,95	30	6,78	5,5	8,7	22	
flufenazin	6,5	314	15	0,5	21		145	21	983	
flupentixol		607		8,3				13		
haloperidol	17	600	45	2,6	260	10	1,8	61	4,7	
iloperidon*	0,3	3		3,3	12,3	4,898	33	0,2	14	
olanzapin	44	280	58	20	0,08	2,5	610	1,5	4,1	
paliperidon	10	80		2,8	3,4	10	480	1,2	48	
risperidon	2,7	8	61	3,8	5,2	10	190	0,15	32	
zuclopentixol			480	3,1						
teoretický receptorový efekt	orto.hypotenze, závratě, tachykardie, psycholeptický účinek (apatie, hypobulie), sex. dysfunkce	blokáda antihypert. účinku clonidinu a methyl-dopy		antipsychotický účinek, EPS, ovlivnění prolaktinu	sedace, zvýšení hmotnosti	Perif.: rozostřené vidění, exacerbace glaukomu, sucho v ústech, tachykardie, zácpa, retence moči, sn. pocení. Centr.: zmatečnost až delirium.	Potenciálně anxiolytické působení. Zvýšení dopaminu prefrontálně (zlepšení neg., depres. a kognit. příznaků).	Zvýšení dopaminu prefrontálně (zlepšení negativ., depres. a kognit. příznaků).	Zvýšení dopaminu ve striátu (snížení EPS).	zvýšení hmotnosti

* uvedená DPIA nejsou zatím na trhu

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry dlouhodobě působících injekčních antipsychotik (upraveno dle Basire, 2010; Hiemke et al., 2011)

generický název	max. plasm. koncentrace (dny)	biol. poločas (dny)	vazba na bílkoviny %	hlavní cesta eliminace	vylučování do mateřského mléka % dávky matky v mg/kg	ter. hladina	tox. hladina
haloperidol dekanóat	2–6	21	92	CYP2D6	0,5–0,8	4,2–11,0 ng/ml	15 ng/ml
flufenazin dekanóat	1–2	7–14	90	CYP2D6		1–10 ng/ml	15 ng/ml
flupentixol dekanóat	3–10	8–17	99	játra	<0,5	1–10 ng/ml	15ng/ml
paliperidon palmitát	13–17	25–49	74	ledviny		20–60 ng/ml	120 ng/ml
risperidon mikrosféry	28	4–5	90	CYP2D6	0,8–4,7	20–60 ng/ml	120 ng/ml
olanzapin pamoát	4	30	93	CYP1A2	1,8	20–80 ng/ml	200 ng/ml
zuclopentixol dekanóat	4–9	14	99	CYP2D6	0,3	4–50 ng/ml	100 ng/ml

Flupentixol dekanóat nebyl porovnáván s placebem v žádném studiu s pacienty se schizofrenií, byl však srovnáván s ostatními DPIA 1. generace. V těchto studiích nebyl zjištěn rozdíl v efektivitě, ale flupentixol dekanóat měl méně celkových (NNT=4) i motorických nežádoucích účinků (NNT=5) (David et al., 2009). DPI-flupentixol (10–30 mg/2 týdně) byl stejně efektivní jako amitriptylin v dávkách 75–225 mg p.o. v léčbě depresivních pacientů, působil však více EPS příznaků, což není u této populace pacientů překvapivé (Tam et al., 1982). Nižší dávky DPI-flupentixolu (5–10 mg/2 týdně) měly stejný terapeutický i bezpečnostní profil jako 75–150 mg amitriptylinu v léčbě pacientů s depresí (Maragakis 1990). Z klinického hlediska je flupentixol-dekanóat doporučován při léčbě psychotických pacientů, kde převládá apatie, stažení či

depresivní příznaky. V nízkých dávkách lze DPI-flupentixol použít u nespolupracujících pacientů s depresivní poruchou.

Při porovnání DPIA-1. generace s OAP nebyl podle systematických přehledů Cochranovské databáze (David et al., 2009, David et al., 2011; Quraishi et al., 2009) detekován rozdíl v efektivitě, ale v reprezentativních naturalistických studiích byla některá DPIA lepší než jejich orální analoga, viz oddíl naturalistické a pragmatické studie u schizofrenie. Nedávná meta-analýza ukázala, že depotní antipsychotika více redukovala riziko relapsu (RR 0,31; 95 % CI 0,21–0,41) než OAP (0,46; 0,37–0,57; p = 0,03), přičemž depotní haloperidol (RR 0,14; 95 % CI 0,04–0,55) a flufenazin (RR 0,23; 0,14–0,39) měly nejvyšší efekt (Leucht et al., 2012).

Tabulka 4: Dlouhodobě působící injekční antipsychotika (DPIA) v porovnání s placebem (PL) a DPIA navzájem dle Cochrane Library (David et al., 2009; David et al., 2011; da Silva et al., 2009; Hosalli et al., 2009; Nussbaum et al., 2012; Quraishi et al., 2009), v případě olanzapinu, kde je absence meta-analýz jsou přiřazeny nejreprezentativnější studie. Zobrazeny jsou jen významné rozdíly.

	flufenazin dekanóát	flupentixol dekanóát	haloperidol dekanóát	zuclopentixol dekanóát	olanzapin pamoát	paliperidon palmitát	risperidon mikrosféry
DPIA vs. PL léčebný efekt	↑NNT = 4 pro odstoupení ↑NNT = 2 pro relaps	neprovedeno	↑NNT = 2 pro odstoupení ↑NNT = 2 přidatná medicace	↑NNT = 6 § pro odstoupení	↑NNT = 8 pro odstoupení ↑NNT = 4–5 PANSS ≥ 40 % v akutní léčbě (8 týdně) ↑NNT = 17 paranoidita	↑NNT = 9 pro odstoupení ↑NNT = 7 absence změny (PANSS ≥ 30 %) ↑NNT = 5 čas do relapsu ↑NNT = 39 agitace, agrese ↑NNT = 17 užití anxiolytik ↑NNT = 17 relaps psychózy	↑NNT = 6 pro odstoupení ↑NNT = 7 frekvence psychózy
DPIA vs. PL nežádoucí účinky	↑NNH = 4 toxicita*	neprovedeno	↓rozmazané vidění (OR = 0,17)		↑sedace NNH13 ↑zv. apetit NNH17 ↑zv. hmotn. 8 týdně (2,8–3,9 kg) ↑zv. cholesterol ↑zv. TAG ↑zv. AST	↑zv. prolak. (1,3 kg) ↑zv. hmotn. (1,3 kg)	↑závažné NÚ NNH = 11
DPIA vs. DPIA léčebný efekt				↑NNT = 8 prevence relapsu (proti 1. generaci) ↑NNT = 7 přidatná AD ↑NNT = 11 pro odstoupení	↑HR exacerbace 2,1; 3,5; 7,4 pro 150/2,405/4 a 300/2 vs. subter. dávka		
DPIA vs. DPIA nežádoucí účinky	↑NNT = 6 užití ACH ↑NNT = 4 rozmazané vidění (flup)	↓NNT = 5 poruchy hybnosti ↓NNT = 4 celkové NÚ		↑NNT = 9 užití ACH ↑NNH = 5 všech NÚ		↓NNT = 13 ACH (risp) ↓cholest. (risp)	

Vysvětlivky: ↓ šipka značí významné snížení NÚ pro intervence ve sloupcích v porovnání s intervencí v řádku, ↑ šipka značí významný klinický efekt pro intervence ve sloupcích (placebo, jiná DPIA), ACH – anticholinergika, AD – antidepressiva, flup – flupentixol, NÚ – nežádoucí účinky, ris – risperidon, subter. dávka – subterapeutická dávka olanzapinu 45 mg/4 týdny *tzv. toxicitou je myšlena indukce negativní symptomatiky měřená položkami ve škále BPRS jako je emoční stažení, depresivní nálada, oploštělý afekt a motorické zpomalení, § studie provedená u mentálně hendikepovaných

Depotní antipsychotika 2. generace

Z DPIA je zastoupena pouze skupina serotoninových a dopaminových antagonistů (SDA) (risperidon, paliperidon, iloperidon), skupina mnohočetných receptorových antagonistů MARTA (olanzapin) a skupina parciálních antagonistů (aripiprazol). DPIA-aripiprazol a iloperidon jsou zatím ve fázi klinického zkoušení a obě léčiva nejsou volně dostupná na trhu. Stejně jako od perorálních preparátů se od DPIA-2. generace očekává menší výskyt

motorických nežádoucích účinků, lepší snášenlivost a vyšší účinnost. Přímé potvrzení těchto předpokladů nebylo dosud umožněno, neboť nebyla provedena dvojité-slepá porovnání. Všechna nová DPIA jsou suspenzí účinné látky a vodní báze.

Efektivita DPIA druhé generace v léčbě schizofrenie

Účinnost DPI-risperidonu, DPI-paliperidonu a DPI-olanzapinu byla porovnávaná vůči placebo i proti OAP a výsledky

Tabulka 5: Dávkování dlouhodobě působících injekčních antipsychotik

generický název	testovací/zahajovací dávka	dávkový interval (týdny)	ekvivalentní dávka – konsenzus (rozsah hodnot)	obvyklá jednorázová dávka	max. dávka
haloperidol dekanóat	25 mg	2–4	15 mg/týden (5–25 mg/týden)	25–150	300 mg/4 týdny
flufenazin dekanóat	12,5 mg	2–5	5 mg/týden (1–12,5 mg/týden)	12,5–75	50 mg/týden
flupentixol dekanóat	20 mg	2–4	10 mg/týdně (10–20 mg/týden)	20–80	400 mg/týden
paliperidon palmitát	není test. dávka zahaj. dávka 150 mg a 8. den 100 mg	4	3 mg p.o. = 25–50 mg/4 týdny 6 mg p.o. = 75 mg/4 týdny 12 mg p.o. = 150 mg/4 týdny	25–150	150 mg/4 týdny
risperidon mikrosféry	není test. dávka zahaj. dávka viz. 4. sloupek	2	3 mg p.o. = 25 mg/2 týdny 4–5 mg p.o. = 37,5 mg/2 týdny > 5 mg = 50 mg/2 týdny	25–50	50 mg/2 týdny
olanzapin pamoát	není test. dávka zahaj. dávka viz. 4. sloupek	2–4	10 mg p.o. = 150 mg/2 týdny = 300/4 týdny 15 mg p.o. = 210 mg/2 týdny = 405 mg/4 týdny 20 mg p.o. = 300 mg/2 týdny	150–300/2 týdny 300–405 mg/ 4 týdny	300 mg/2 týdny
zuclopentixol dekanóat	100 mg	2–4	100 mg/týden (40–100 mg/týden)	100–400	600 mg/týden

byly shrnuty v podrobných přehledech (Masopust a Hons, 2011; Mohr, 2011; Švestka, 2002; 2010; 2011). Rozdíly v efektivitě i nežádoucích účincích tak, jak je přináší souhrnná meta-analýza Cochranovské databáze (Hosalli et al., 2009; Nussbaum et al., 2012), shrnuje tabulka 4. Z ní je patrná akutní i dlouhodobá efektivita DPI-risperidonu i DPI-paliperidonu ve srovnání s placebem. 12týdenní (Chue et al., 2005) i 48týdenní studie (Bai et al., 2007) porovnávající DPI-risperidon s jeho orálním analogem ukázala stejnou efektivitu a lepší profil nežádoucích účinků (hladina prolaktinu a motorických nežádoucích účinků) pro DPI-risperidon. Subanalýza ukázala, že pacienti na nižších dávkách DPI-risperidonu (25–37,5 mg) měli zvýšení PANNS a zvýšenou tendenci k relapsu ve srovnání s dávkami 4–6 mg risperidonu p.o., což vedlo autory k doporučení vyšších dávkových ekvivalentů a to tak, že DPI-risperidon 37,5 mg/2 týdny odpovídá risperidonu p.o. 4–5 mg/d respektive DPI-risperidon 50 mg/2 týdny odpovídá risperidonu p.o. nad 5 mg/d (tab. 5).

DPI-paliperidon při stejné efektivitě s DPI-risperidonem přináší výhodu 1) aplikace jen 1× za měsíc (vs. 2× za měsíc) 2) teoretickou možnost absence perorální suplementace antipsychotiky, protože účinných plazmatických hladin 7,5 ng/ml, které odpovídají 60% obsazenosti dopaminových D2 receptorů je dosaženo 3. den od podání 1. dávky (Coppola et al., 2012) 3) možnost užití DPIA i v akutní léčbě exacerbace schizofrenie, protože efekt vůči placebo je detekovatelný od 3. dne od 1. injekce (Pandina et al., 2010) 4) snížení cholesterolu 5) odpadá riziko interakcí, protože paliperidon není metabolizován játry, ale je vylučován ledvinami 6) není nezbytné skladování v chladničce. Někteří klinikci po převodu na DPI-paliperidon však pozorovali tzv. syndrom nežádoucích aktivizací, který je vedl k přerušení léčby. Také DPI-olanzapin nabízí možnost akutní léčby, protože podávaný v dávkách 300 mg/2 týdny a 405 mg/4 týdny byl významně účinnější než placebo již od 3. dne aplikace u pacientů s exacerbací schizofrenie (Lauriello et al., 2008). Ve 24týdenní studii byly vysoké a střední dávky DPI-olanzapinu 300 mg/2 týdny a 405 mg/4 týdny stejně účinné jako OAP 10–20 mg/d. Pacienti léčení nízkou dávkou DPI-olanzapinu 150 mg/2 týdny měli významně více exacerbací ve srovnání s vyšší dávkou 300 mg/2 týdny (Kane et al., 2010). Protože

podávání DPI-olanzapinu 405 mg/4 týdny bylo stejně efektivní jako orální analog, mohla by toto být cílová udržovací dávka po iniciační 2–3měsíční periodě (viz tab. 5). To, že se efektivita depotní injekce neodlišuje od orální formy, není překvapivé, neboť jde o stejnou účinnou látku a do studií vstupuje selektovaná populace pacientů, kteří jsou více spolupracující, a kteří často nereprezentují běžnou klinickou populaci a již vůbec ne populaci pacientů, kteří by mohli profitovat z depotních injekcí, jež do prospektivních studií nemusí mít zájem vstoupit. Tento metodický problém řeší naturalistické studie, jež jsou zmíněny dále.

Tak jak napovídá receptorový profil a zkušenosti s orálním olanzapinem, způsoboval DPI-olanzapin ve srovnání s placebem nárůst hmotnosti a vyšší sedací tab. 4. Vyšší sedace je u některých psychotických pacientů spíše pozitivem než nežádoucím účinkem. Nárůst hmotnosti nebyl v dlouhodobém sledování tak výrazný jako v akutní fázi.

Tzv. postinjekční syndrom (PIS) je způsoben průnikem DPI-olanzapinu do krevního oběhu. Tento stav je akutní intoxikací spojenou v 51 % se sedací, v 47 % se somnolencí, v 45 % se zmateností, v 45 % s nevolností, v 45 % s dysartrií a ve 20 % se ztrátou vědomí, a to s četností 0,07 % z počtu injekcí či 1,4 % pacientů v dlouhodobém sledování (Bushe et al., 2012). Osmdesát šest procent případů PIS se událo do 1 hodiny od aplikace, 9 % mezi 1–2 h a 2 % mezi 2–3 h. Všechny případy PIS plně odezněly do 72 hodin bez následků a 59 % pacientů dále pokračovalo v léčbě (Bushe et al., 2012). Dosažené plazmatické hladiny při PIS se pohybovaly od 100 ng/ml až po 670 ng/ml (Derme et al., 2010). V našem zatím nepublikovaném klinickém souboru 42 pacientů léčených perorálním olanzapinem jsme u 24 pacientů zjistili plazmatickou hladinu nad 100 ng/ml (100–382 ng/ml) při denní dávce olanzapinu 20–30 mg. Nikdo z pacientů nejevil známky intoxikace popsané výše, pravděpodobně proto, že se receptorové systémy při pozvolném nárůstu hladin dokázaly přizpůsobit. PIS, coby ojedinělá, ale velmi nepříjemná komplikace vedla k preventivním opatřením, jež spočívají v nutnosti monitorovat stav pacienta 3 hodiny po aplikaci DPI-olanzapinu a zajistit jeho doprovod do místa určení.

Pokud by se klinik měl rozhodovat na základě klinických charakteristik, komu dát DPI-olanzapin, pak by to byli

především pacienti, kteří profitovali s p.o. olanzapinu, jsou citliví na zvýšení hladin prolaktinu, přítomnost EPS nebo ti, u nichž je preferovaná určitá sedace. Podávání paliperidonu a risperidonu je mimo pacienty, kteří profitovali ze stejných OAP, vhodné spíše tam, kde by sedace, anticholinergní NÚ a zvýšení hmotnosti bylo nevhodné. Dokud nebudou v psychiatrii dostupné spolehlivé biomarkery, které by dovolovaly predikovat efektivitu antipsychotik na základě jasně definovaných ukazatelů, budeme si muset vypomáhat takovýmito jednoduchými charakteristikami a volba správného preparátu bude stále ještě více uměním než exaktní vědou.

Naturalistické a pragmatické studie u schizofrenie

Přenositelnost výsledků z dvojitě-slepých, placebem či komparátorem kontrolovaných studií do běžné klinické praxe je limitovaná, protože neodráží plně skutečnou populaci pacientů (selekce daná vstupními a výstupními kritérii). Z tohoto důvodu bylo v uplynulém desetiletí uspořádáno několik studií, jež měly za cíl zhodnotit efektivitu DPIA u běžné klinické populace a případně ji porovnat s jinými intervencemi.

Nejpozoruhodnější výsledky přinesla reprezentativní finská studie využívající národní databáze pacientů se schizofrenií, která ukázala, že riziko rehospitalizace činilo 1/3 (HR = 0,36, 95% CI = 0,17–0,75) při užití DPIA jako skupiny (haloperidol, perfenazin, risperidon, zuklopentixol) ve srovnání s orálními analogy účinných látek (Tihonen et al., 2011). V separátních analýzách pro jednotlivá DPIA nebyl zjištěn významný rozdíl, i když v případě DPI-haloperidolu i DPI-risperidonu byl naznačen trend k méně rehospitalizacím. Rovněž riziko vysazení bylo pro DPIA jako skupinu významně nižší ve srovnání s OAP (HR = 0,41, 95% CI = 0,27–0,61) a to i při separátních analýzách pro všechna DPIA až na zuklopentixol (Tihonen et al., 2011). Tyto výsledky lze doplnit studií, která zjistila, že pacienti léčení depotním haloperidolem a flufenazinem měli 2× vyšší pravděpodobnost (HR = 1,94, 95% CI = 1,3–2,9) setrvání na této léčbě oproti pacientům užívající analogy OAP (Zhu et al., 2008). Dvouleté sledování pacientů s první epizodou schizofrenie ukázalo, že DPI-risperidon významně redukoval množství relapsů a zlepšoval léčebnou spolupráci (Kim et al., 2008). Obdobně kohortová studie u pacientů s první epizodou psychózy (n = 2,234) ukázala, že depotní perfenazin byl spojen s nižším relativním rizikem rehospitalizace ve srovnání s tabletovou formou (Tihonen et al., 2006). Jinou velkou studií, která probíhala také v ČR a SR (Češková et al., 2011), byla e-STAR. V této studii po dvou letech zůstalo na léčbě DPI-risperidonem 85 % pacientů, což je vzhledem k popisované adherenci u pacientů se schizofrenií velmi pěkný výsledek (Peuskens et al., 2010).

Některé otevřené studie ovšem nezjistily lepší efekt DPI-risperidonu ve srovnání s OAP u pacientů s první epizodou schizofrenie ve 2letém sledování (Weiden et al., 2012) či u pacientů s hrozícím relapsem schizofrenie, kde bylo naopak po DPI-risperidonu popsáno více EPS a bolestivých komplikací v místě injekce (Rosenheck et al., 2011). V první studii nelze vyloučit chybu druhého řádu, protože vzorek byl poloviční než plánovaný na základě analýzy statistické síly. V druhém případě se mohl uplatnit nábor relativně adherentních pacientů, který snižuje efekt DPIA, stejná frekvence návštěv u lékaře či fakt, že risperidon byl porovnáván s různými OAP, což jsou faktory, jež Mohr a Volavka (2011) zmiňují jako možné modulující proměnné. V nepublikované 2leté

otevřené studii byl po převodu z jiných AP zjištěn nižší počet dnů hospitalizace (5,7 vs. 19,5 dní) u pacientů léčených DPI-olanzapinem než orálním analogem, ale další významné rozdíly v efektivitě či nežádoucích účincích nebyly zjištěny (Detke et al., 2010). Vstupní kritéria do této studie byla nedostatečná odpověď, ale relativně stabilní stav nevyžadující hospitalizaci v posledních 8 týdnech.

Jedna z mála studií, která přímo porovnávala DPIA 1. a 2. generace, ukázala, že změna z depotního haloperidolu a flufenazinu na DPIA-risperidon přinesla po jednom roce sledování významně častější přerušení léčby po převodu na novou léčbu než při pokračování původní léčby (33 % vs. 10 %), zvýšení hmotnosti a zvýšení prolaktinu po DPIA-risperidonu (Covell et al., 2012). Autoři studie zmiňují, že do studie byli zařazení pacienti se suboptimální odezvou na dosavadní léčbu pro přetrvávání psychopatologie či nežádoucí účinky, ale že stav nebyl tak vážný, aby vyžadoval okamžitou změnu léčby. Výsledky výše uvedených 2 studií nutí k zamyšlení o indikaci převodu na nové depotní antipsychotikum v případě relativně stabilizovaných pacientů. Jiná otevřená studie popisuje zlepšení stavu stabilních pacientů po převedení z orální formy olanzapinu na DPI-risperidon, kdy zlepšení ve škále PANSS ≥ 20 % bylo popsáno po 6měsíčním sledování u 66 % pacientů a zlepšení ve škále PANSS ≥ 50 % u 31 %, což jsou velmi pěkné výsledky. Pokud ovšem není pokračováno v jednom rameni studie s předchozí léčbou, nelze přesvědčivě potvrdit, že by rozdíl mezi oběma rameny studie byl stejně rozsáhlý, jako se to zdá při srovnání historické kontroly a nové léčby. V první fázi studie CATIE byli sledováni pacienti, kteří byli náhodně převedeni z olanzapinu na risperidon a obráceně a zároveň další pacienti pokračovali dále ve své předchozí medikaci. Pacienti zůstavší na původní medikaci vysazovali medikaci méně než ti, u nichž šlo o novou léčbu (Essock et al., 2006). Posledně jmenovaná studie naznačuje, že před převodem na nové antipsychotikum je vhodné preferovat optimalizaci současného AP např. i s přechodem na DPIA stávajícího AP či přidání psychosociálních intervencí.

Bipolární afektivní porucha

DPIA 1. generace jsou efektivní i v redukci manické symptomatiky, mohou však potenciálně přispět ke zhoršení depresivní symptomatiky. V otevřeném sledování byl DPI-flupentixol stejně efektivní jako lithium v 18měsíčním sledování. Ve dvojitě slepé zkřížené studii nebyla kombinace lithia s DPI-flupentixolem efektivnější ve srovnání s lithiem a placebem. Z DPIA 2. generace jsou dostupné kontrolované studie pouze u risperidonu. DPI-risperidon byl použit v dlouhodobých (24 měsíců, resp. 52 týdnů) dvojitě-slepých placebem kontrolovaných studiích v monoterapii či v kombinaci s předchozí léčbou, v obou případech po předchozí otevřené stabilizační fázi. Riziko relapsu bylo menší při užití risperidonu (30 vs. 56 % resp. 23 vs. 46 %) než placebo a čas do relapsu jakékoliv epizody byl významně delší. DPI-risperidon neindukoval depresivní fázi, ale nepůsobil vůči ní profylakticky. EPS (31 vs. 17 %), zvýšená hmotnost (6 vs. 2 %), závratě (3 vs. 1 %) a hypertenze (3 vs. 1 %) byly u pacientů léčených risperidonem častější než na placebo. Výsledky klinických studií s DPI-olanzapinem a DPI-paliperidonem jsou vzhledem k profylaxi deprese a profilu nežádoucích účinků netrpělivě očekávány.

Tabulka 6: Možné farmakokinetické interakce mezi substráty (DPIA) podtypů cytochromového oxidačního systému v játrech v kombinaci s jejich inhibitory či induktory (upraveno dle Basire, 2010)

cytochromový systém	substrát	inhibitory (↑hladiny substrátu)	induktory (↓hladiny substrátu)
CYP2D6	aripirazol, flufenazin, haloperidol, risperidon, zyklopentixol	amiodaron, bupropion, celecoxib, fluoxetin, paroxetin, chinidin	karbamazepin, rifampicin, fenytoin, isoniazid, fenobarbital
CYP3A4	risperidon	acetazolamid, amiodaron, atazavir, buprenorfin, cimetidin, clotrimazol, danazol, dextropropoxyphen, fluconazol, fluvoxamin, gingo biloba, imatinib, isoniazid, itraconazol, ketokonazol, makrolidová antibiotika, metronidazol, miconazol, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, nilotinib, paroxetin, posaconazol, saquinavir, verapamil	barbituráty, dexametazon, ethosuximid, karbamazepin, kortizol, omeprazol, fenytoin, prednison, primidon, rifampicin, rufinamid, topiramát, troglitazon, třezalka
CYP1A2	olanzapin	celer, cimetidin, disulfiram, erytromycin, ciprofloxacín, fluvoxamin, grapefruitová šťáva, klaritromycin, norfloxacín, isoniazid, ketokonazol, petržel, pastinák, propafenon, ticlopidon	karbamazepin, kouření, modafinil, omeprazol, rifampin, ritonavir, tipranavir, valproát?, zeli

Tabulka 7: Profil nežádoucích účinků DPI-antipsychotik (upraveno podle Taylor et al., 2007; Zbornitsky a Stip, 2012)

	EPS	antich. účinky	sedace	zv. hmotnosti	ortost. hypotenze	zv. prolaktinu	bolest po vpichu
flufenazin dekanóat	+++	++	+	+	+	+++	++
flupetixol dekanóat	++	++	+	++	+	+++	++
haloperidol dekanóat	+++	+	+	+	+	+++	++
olanzapin pamoát	+	++	++	+++	+	+	+
paliperidon palmitát	+	+	+	++	+	++	+
risperidon mikrosféry	+	+	+	++	++	+++	+-
zuclopentixol dekanóat	++	++	++	++	+	+++	+++

Vysvětlivky: incidence/závažnost +- minimální, + nízká, ++ střední, +++ vysoká

Dávkování

Velikost jednotlivé dávky antipsychotika se odvíjí především od jeho afinity k D_2 receptorům. Čím je afinita k receptoru vyšší, tím stačí nižší koncentrace antipsychotika ke stejně velké receptorové obsazenosti. V případě DPIA-1. generace je málo studií, které by vykazovaly efekt léčby v závislosti na dávce. Nízké dávky jsou lépe tolerovány, a proto jsou preferovány. Frekvence užití antipsychotika se řídí poločasem (tab. 3) a užitou dávkou. Rozsah léčebných dávek jednotlivých antipsychotik uvádí tabulka 5, kde jsou také ekvivalenty DPIA vzhledem k OAP. Pokud je to možné, tak je preferován delší časový interval v rámci předepsaných intervalů. Zkracování intervalů je zatíženo vyšším rizikem NÚ. DPIA mající pomalý nástup plazmatických maxim (tab. 3), jež se pohybuje pod terapeutickou plazmatickou hladinou, potřebují během zahájení léčby perorální suplementaci. Nejdélsí suplementace, perorálním risperidone, je nezbytná při převodu na DPI-risperidon a trvá minimálně 3 týdny. U DPI-paliperidonu se doporučuje aplikovat první dvě vyšší dávky v kratším intervalu i.m. do m. deltoideus, protože při této aplikaci dochází k vyšší hodnotě maximálních plazmatických hladin až o 28 % ve srovnání s aplikací do m. gluteus. Při zahajování léčby DPI-olanzapinem se doporučuje vyšší zahajovací dávka podávaná po dobu 2–3 měsíců (platí pouze pro dávky odpovídající 10 a 15 mg orálního olanzapinu denně) (tab. 5). DPI-paliperidon ani DPI-olanzapin nevyžadují počáteční perorální suplementaci.

Kombinace

Antipsychotika jsou v klinické praxi často kombinována s jinými psychofarmaky či AP, ačkoliv pro tento postup chybí mnohdy dostatečné důkazy. Kombinaci AP s jinými psychofarmaky – nazývanou jako augmentaci lze dělit na augmentaci AP efektu (např. přidání klonazepamu ke snížení úzkosti či navození spánku) či augmentaci antipsychotikem (je přidáván např. quetiapin, chlorprothixen či tiserцин ke krátkodobé sedaci či také navození spánku). Malá dávka sedativního antipsychotika je často používána v kombinaci s nesesativními depotními preparáty jako je (DPI-haloperidol, DPI-flupentixol, DPI-risperidon, DPI-paliperidon). Kombinaci per os aripirazolu lze zdůvodnit v případech klinicky významné hyperprolaktinémie (např. DPI-risperidon či DPI-paliperidon + aripirazol (Anandarajan et al., 2012)). S množstvím kombinovaných léků vzrůstá riziko vzniku interakcí, které shrnuje tabulka 6.

Nežádoucí účinky

Při absenci rozdílů v efektivitě mezi DPIA může spolurozhodovat o volbě DPIA profil nežádoucích účinků, jež je do velké míry vysvětlen farmakodynamickým působením jednotlivých účinných látek (tab. 2). Profil nežádoucích účinků shrnuje tabulka 7.

Předávkování

Ve srovnání s perorálními preparáty nehrozí u DPIA riziko předávkování ze strany pacienta. Při podezření na iatrogenní předávkování je vhodné postupovat symptomaticky a sledovat vitální funkce. U komatozních pacientů je třeba udržovat průchodné dýchací cesty orofaryngeální nebo tracheální rourkou. Při hypotenzii a oběhovém kolapsu se podávají intravenózně tekutiny, plazma nebo koncentrovaný albumin. Při těžkých extrapyramidových příznacích se podávají anti-parkinsonika anticholinergního typu (např. biperiden) a v podávání se pokračuje několik týdnů. Vysazovat se musí velmi opatrně, protože se mohou objevit extrapyramidové příznaky. Je třeba monitorovat EKG a vitální funkce a v monitorování je třeba pokračovat, dokud se EKG nevrátí k normě. Těžké arytmie se mají léčit vhodnými antiarytmiky.

Závěr

DPIA mohou nabídnout pacientům zjednodušené dávkování a při podávání populaci nespolutracujících pacientů, jež není obvykle zastoupena v kontrolovaných studiích i vyšší efektivitu ve srovnání s pacienty léčenými OAP. I když DPIA sama o sobě problém s non-adherencí nevyřeší, poměrně rychle přispějí k jejímu odhalení, takže je možné podniknout alternativní kroky ve snaze předejít relapsu např. v podobě psychosociální intervence. DPIA nejsou homogenní skupinou a při jejich volbě je vhodné přihlížet k předešlé léčbě OAP i očekávanému profilu vzhledem k individuálnímu pacientovi. Pacienti léčení antipsychotiky ze skupiny MARTA, ti kteří jsou citliví na zvýšení hladin prolaktinu, přítomnost EPS nebo ti, u nichž je preferovaná určitá sedace, mohou být ideálními kandidáty pro DPI-olanzapin. Naopak pacienti léčení antipsychotiky z kategorie SDA, kteří netolerují sedaci, anticholinergní NÚ či zvýšení hmotnosti jsou ideálními kandidáty pro DPI-risperidon, DPI-paliperidon případně

haloperidol dekanoát. Zuclopentixol-dekanoát je vhodný zejména pro léčbu pacientů agitovaných, hostilních nebo agresivních. Flupentixol-dekanoát je vhodný při léčbě psychotických pacientů, kde převládá apatie, stažení či depresivní příznaky. V nízkých dávkách lze DPI-flupentixol použít u nespolutracujících pacientů s depresivní poruchou.

Na definitivní zodpovězení otázky, zda je efektivita novějších DPIA vyšší než DPIA 1. generace, si budeme muset počkat, dokud nebude proveden dostatečný počet srovnávacích studií. Nepřímé srovnání mezi jednotlivými DPIA a placebem překvapivě naznačuje, že starší antipsychotika (tab. 4) dosahovala větší velikost účinku (menší NNT) při hodnocení parametru předčasného vysazení ze všech důvodů než jak je to u novějších DPIA. Intervaly jistoty jsou však značně široké a rozdíl nemusí být statisticky významný. Na zodpovězení otázky, zda jde o rozdíl v efektivitě nebo jen o fakt, že je studována odlišná populace, jež je náročnější, citlivější, méně trpělivá, nebo dochází k mírnému posunu v definování schizofrenie i na „měkčí“ projevy, obdobně jako je tomu u depresivní poruchy, kde rovněž dochází k postupnému snižování rozdílu mezi placebem a novými antidepresivy, si také budeme muset počkat. Již dnes je však jasné, že zastoupení DPIA v armamentáriu současných antipsychotik je u nás stále nedostatečné.

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 03 Praha 8 – Bohnice
e-mail: kopecek@pcp.lf3.cuni.cz

Do redakce došlo: 26. 11. 2012
K publikaci přijato: 3. 12. 2012

LITERATURA

- Anandarajan T, Tibrewal P, Dhillon R, Bastiampillai T. Hyperprolactinaemia on depot risperidone treated with aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46:792-3.
- Arango C, Bombín I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopentixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry*. 2006;21:34-40.
- Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, Chang WH, Wu B, Hung CH, Kuo Lin W. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1218-25.
- Basire S. Psychotropic Drug Directory, HealthComm UK Ltd. Aberdeen, 2010:401-10.
- Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S37-42.
- Bushe CJ, Shatapathy C, Anand E, Casillas M, Perrin E, Falk D, Detke H. Olanzapine Long-acting Injection: Review of First Experiences of Post-injection Delirium/Sedation Syndrome in Routine Clinical Practice. 3rd Schizophrenia International Research Society (SIRS) Conference; Florence, Italy; April 14-18, 2012.
- Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, Rush AJ. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2007;58:844-7.
- Coppola D, Liu Y, Gopal S, Remmerie B, Samtani MN, Hough DW, Nuamah I, Sulaiman A, Pandina G. A one-year prospective study of the

safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;28:12:26.

Covell NH, McEvoy JP, Schooler NR, Stroup TS, Jackson CT, Rojas IA, Essock SM; Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:669-75.

Češková E, Pečeňák J, Tůma I, Mohr P, Anders M. Účinnost dlouhodobě působících injekcí risperidonu (Risperdal Consta) v léčbě schizofrenie a schizo-afektivní poruchy: dvouleté výsledky studie e-STAR v České a Slovenské republice. *Čes a slov Psychiatr* 2011;107:137-43.

da Silva Freire Coutinho E, Fenton M, Quraishi SN. Zuclopentixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.

David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi SN, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 3.

David A, Adams CE, Quraishi SN. Depot flupentixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.

Detke HC, Weiden PJ, Llorca PM, AT al. Open label comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: a 2-year, randomized study in outpatients with schizophrenia. [Abstract]. *Schizophr Bull*. 2011;37 Suppl 1:300.

Detke H, McDonnell D, Brunner E, Watson S, Lothare P, Treter T, Update: Post-Injection Syndrome Observed With Olanzapine Long-Acting Injec-

- tion. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) World Congress; Hong Kong, China; June 6–10, 2010.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:325-31.
- Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2090-5.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:195-235.
- Chue P, Eerdeken M, Augustyns J, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:111-7.
- Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
- Izmeth MG, Khan SY, Kumarajeewa DI, Shivanathan S, Veall RM, Wiley YV. Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioural disorders in mentally handicapped patients. *Pharmatherapeutica.* 1988;5:217-27.
- Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 2010;167:181–189.
- Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, Yook KH. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1231-5.
- Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:790-9.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127:83-92.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2063-71.
- Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6:261–267.
- Maragakis BP. A double-blind comparison of oral amitriptyline and low-dose intramuscular flupenthixol decanoate in depressive illness. *Curr Med Res Opin.* 1990;12:51-7.
- Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11:147-54.
- Masopust J., Hons Olanzapin Pamoát ve spektru antipsychotik s dlouhodobým účinkem. *J. Čes a slov Psychiatr* 2011;107:276–284.
- McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* 2010;10:45.
- Mohr P, Citrome L. Jak porozumět výsledkům klinických studií a přeložit je do klinické praxe s pomocí NNT. *Čes. a slov. Psychiatrie* 2008;104:308-312.
- Mohr P, Volavka J. Adherence a depotní antipsychotika v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie* 2011;15:105–113.
- Mohr P. Paliperidon palmitát - dlouhodobě působící injekční antipsychotikum. *Farmakoterapie* 2011;7:612-9.
- Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 6.
- Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):83-6.
- Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:235-44.
- Rosa F, Schreiner A, Thomas P, Sherif T. Switching patients with stable schizophrenia or schizoaffective disorder from olanzapine to risperidone long-acting injectable. *Clin Drug Investig.* 2012;32:267-79.
- Quraishi SN, David A, Brasil MA, Alheira FV. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
- Peuskens J, Olivares JM, Pecena J, Tuma I, Bij de Weg H, Eriksson L, Ressler S, Akhras K, Jacobs A. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:501-9.
- Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90:229-37.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:241-7.
- Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees JE, Liang MH; CSP555 Research Group. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med.* 2011;364:842-51.
- Subotnik KL, Nuechterlein KH, Ventura J, Gitlin MJ, Marder S, Mintz J, Helleman GS, Thornton LA, Singh IR. Risperidone nonadherence and return of positive symptoms in the early course of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011 Mar;168(3):286-92.
- Škop B. et al. Informační systém humánních, homeopatických a veterinárních léčivých přípravků registrovaných v České republice a na Slovensku (AISLP). Mikro-verze AISLP ČR verze 2012, stav k 1. 7. 2012.
- Švestka J. Prvé antipsychotikum 2. generace v depotní formě: Risperidon mikrosféry v intramuskulárních injekcích. *Psychiatrie* 2002; 6:261-67
- Švestka J. Olanzapin ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí. *Psychiatrie.* 2010;14:201-208.
- Švestka J. Paliperidon palmitát – dlouhodobě působící injekční antipsychotikum 2. generace s novou nanotechnologií. *Psychiatrie* 2011;15: 224-232.
- Tam W, Young JP, John G, Lader MH. A controlled comparison of flupenthixol decanoate injections and oral amitriptyline in depressed out-patients. *Br J Psychiatry.* 1982;140:287-91.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006;333:224.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168:603-9.
- Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care.* 2002;40:630-9.
- Velligan DI, Lam F, Ereshefsky L, Miller AL. Psychopharmacology: Perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. *Psychiatr Serv.* 2003;54:665-7.
- Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, van Os J. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102:203-10.
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2004;55:886-91.
- Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs. continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1397-406.
- Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first-episode schizophrenia: a randomized effectiveness study. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1224-33.
- Zhu B, Ascher-Svanum H, Shi L, Faries D, Montgomery W, Marder SR. Time to discontinuation of depot and oral first-generation antipsychotics in the usual care of schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2008;59:315-7.