

Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatrii. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej

Antipsychotics in clinical practice. The refractory schizophrenic patients treatment.

Joanna Meder¹, Magdalena Tyszkowska⁴, Marek Jarema²,
Aleksander Araszkiwicz³, Tomasz Szafranski²

¹ Klinika Rehabilitacji IPiN w Warszawie
Kierownik: doc. dr hab. n. med. J. Meder

² III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

³ Klinika Psychiatrii Collegium Medium w Bydgoszczy
Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Araszkiwicz

⁴ Janssen-Cilag, Warszawa, Polska

Summary

Aim. The aim of this paper is to present and to discuss the results of an investigation conducted among Polish psychiatrists in 2007, especially its part relating to the practice of therapeutic patterns in refractory schizophrenia.

Method. Structured individual interviews were conducted from 100 psychiatrists chosen at random in 9 larger cities in Poland. The interviews were followed by a questionnaire consisting of 52 questions relating to the principles of treatment and a perception of the features of antipsychotics. One part of the interview focused on refractory schizophrenia treatment. The perception of antipsychotics was interpreted with the use of the Pin Points Analysis method.

Results. In-patient schizophrenic patients are treated most often with clozapine (57%), but olanzapine (38%) and risperidone (32%) are the most common in out-patients. Other neuroleptics are prescribed considerably seldom. According to the doctors' declaration, their choices of medicines would be different, if there were no external limitations in drug prescription. In spite of this, the psychiatrists' claim, that their choice of antipsychotics is based on their own knowledge (44%), to a smaller degree it is based on the experts' recommendations (32%) and the currently valid reimbursement rules (24%).

Conclusions. The Refractory schizophrenia treatment that is applied in practice, is generally convergent with the principles of the treatment. Clozapine still has a significant place in therapy. Use of all the remaining atypicals, besides risperidone and the olanzapine, they are limited by the high price for patient.

Słowa kluczowe: schizofrenia lekooporna, neuroleptyki atypowe, decyzja terapeutyczna

Key words: refractory schizophrenia, atypicals, making treatment decision

Rozpoznanie u pacjenta schizofrenii odpornej na leczenie oznacza stwierdzenie braku poprawy, braku efektu zalecanej terapii. Czasami odpowiedzialnością za niezadowolający efekt leczenia obarcza się niedoskonałość leków przeciwpsychotycznych. Ponieważ już samo rozpoznanie oporności niesie ze sobą komunikat o trudnościach i o niepowodzeniu w postępowaniu terapeutycznym, wymaga ono bardziej szczegółowego opisu i analizy powziętych kroków, aby wykluczyć przypadki niezadowolających efektów leczniczych, wynikające z postępowania niezgodnego z ogólnie uznanymi zasadami lub z braku współpracy ze strony pacjenta.

Mówiąc o schizofrenii odpornej na leczenie, na początku powinno się zweryfikować kilka kwestii – aby uniknąć ewentualnych nieścisłości – wśród nich przede wszystkim:

- 1) kryteria rozpoznania, w tym czas trwania oporności i stopień nasilenia przetrwałych objawów,
- 2) postępowanie terapeutyczne, w tym zastosowane leki przeciwpsychotyczne, wysokość dawek, czas stosowania, kolejność wprowadzania poszczególnych leków, uzasadnienie dla przeciwpsychotycznej polipragmazji,
- 3) jakość współpracy z pacjentem i jego najbliższym otoczeniem, w tym cechy osobowości pacjenta, wsparcie ze strony środowiska,
- 4) efektywność systemu opieki psychiatrycznej oraz jej adekwatność do potrzeb konkretnego pacjenta,
- 5) wpływ współistnienia innych zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych oraz stosowanych jednocześnie innych leków [1, 2].

Niniejsze opracowanie koncentruje się na kryteriach rozpoznawania i na leczeniu farmakologicznym schizofrenii odpornej na leczenie w praktyce lekarzy psychiatrów. Jego podstawą są dane z badania dotyczącego leczenia schizofrenii odpornej na leczenie w powszechnej praktyce lekarzy przez polskich psychiatrów w Polsce, w sytuacji braku swobody wyboru leków przeciwpsychotycznych. W szczególności uwagę poświęcono oszacowaniu, w jakim stopniu lekarze kierują się własnym doświadczeniem i wiedzą, a w jakim stopniu na ich decyzje terapeutyczne wpływają obowiązujące zasady refundacyjne leków oraz zalecenia opracowane na podstawie opinii ekspertów polskich i zagranicznych.

Głównym celem badania było zebranie informacji na temat procesu decyzyjnego w zakresie wyboru leku w leczeniu schizofrenii, z podziałem na różne fazy choroby, oraz próba ustalenia, jak postępowaliby psychiatrzy w sytuacji braku ograniczeń.

Szczegółowe cele badawcze obejmowały odpowiedzi na pytania dotyczące preferowanych (praktycznie stosowanych) oraz idealnych, pożądaných schematów terapeutycznych u chorych na schizofrenię. Interesował nas także wizerunek dostępnych neuroleptyków atypowych.

Material i metoda

Badanie zostało przeprowadzone w okresie od marca do czerwca 2007 roku i składało się z części jakościowej i ilościowej. Część jakościowa obejmowała 16 pogłębionych wywiadów indywidualnych (IDI) z psychiatrami, trwających średnio 75

minut każdy, w 4 dużych miastach – jej celem było przetestowanie ankiety badawczej oraz wstępne rozpoznanie problemu*.

W części dotyczącej ilościowej weryfikacji wyników badania jakościowego przeprowadzono wywiady indywidualne ze 100 psychiatrami, wybranymi losowo z 8 większych miast w Polsce (Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lublin, Poznań, Szczecin, Warszawa, Wrocław). Warunkiem udziału w badaniu była deklaracja lekarza, że opiekuje się stale grupą przynajmniej 20 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Połowa pytanых pracowała głównie w lecznictwie zamkniętym, połowa głównie w otwartym.

Podstawą badania był wywiad ustrukturyzowany przeprowadzony przez ankierów za pomocą ankiety, która zawierała 52 pytania. Ankieta była podzielona na części, dotyczące leczenia farmakologicznego pierwszego epizodu, nawrotów w przebiegu schizofrenii oraz schizofrenii odpornej na leczenie. Osobną część ankiety (17 pytań) zawierała pytania pozwalające określić postrzeganie leków przeciwpsychotycznych przez psychiatrów pod kątem ich przydatności w leczeniu poszczególnych postaci schizofrenii.

Celem części dotyczącej schizofrenii odpornej na leczenie, która jest przedmiotem niniejszego opracowania, było dowiedzenie się, jak w praktyce psychiatrzy definiują pacjentów opornych na leczenie, jakie jest standardowe postępowanie w takich przypadkach i jak oceniają przydatność poszczególnych leków u tego typu pacjentów. Osobną kwestią była ocena, jakie są główne czynniki wpływające na rodzaj zaleconej przez lekarzy terapii i wybór leku w świetle istniejących ograniczeń.

Pytania nie dotyczyły konkretnych pacjentów, nie były zbierane żadne informacje o chorych będących w opiece danego lekarza. Pytania dotyczące leków nie były ukierunkowane na zdobywanie danych o konkretnych preparatach i skupiały się przede wszystkim na nazwach substancji chemicznych. Przed przystąpieniem do badania wyjaśniano jego cel i metodę oraz uzyskiwano zgodę na jego przeprowadzenie.

Otrzymane wyniki dotyczące wizerunku dostępnych leków przeciwpsychotycznych opracowano statystycznie, dokonując analizy PinPoint, która pozwala na zidentyfikowanie mocnych lub słabych, zdaniem lekarzy, stron poszczególnych leków oraz ukazuje hierarchię ważności ich atrybutów wpływających na decyzje o ich wyborze. Przeprowadzono standaryzację danych, dotyczących kojarzenia poszczególnych leków z ich poszczególnymi cechami, przez policzenie odchyleń od oczekiwanych częstości, podobnie jak w teście χ^2 . Obliczono wskaźnik istotności poszczególnych atrybutów – AIM (attribute importance measurement) na podstawie zestawienia danych dotyczących deklarowanych preferencji poszczególnych substancji oraz kojarzenia cech z substancjami. Im bardziej preferowana jest substancja, tym ważniejsze są kojarzone z nią atrybuty. I przeciwnie – im mniej preferowana jest dana substancja, tym mniej ważne atrybuty z nią kojarzone. Atrybuty unikalne kojarzone z bardziej preferowanymi substancjami są ważniejsze od atrybutów kojarzonych z wieloma

* Badanie przeprowadzone przez firmę Synovate Healthcare (www.synovate.com) z grantu udzielonego przez Janssen-Cilag (www.janssen-cilag.pl)

substancjami. Z kolei atrybuty unikalne dla mniej preferowanych substancji znajdują się niżej w hierarchii ważności.

Wyniki

Kryteria rozpoznania schizofrenii odpornej na leczenie

Na początku pytano o kryteria, które decydują w praktyce o rozpoznaniu schizofrenii odpornej na leczenie. Psychiatrzy głównie definiowali schizofrenię oporną na leczenie jako brak skuteczności terapii lub nasilenie objawów (58% respondentów) oraz nieskuteczność przeprowadzonych dwóch pełnych kuracji neuroleptykiem (47% respondentów). Wśród innych czynników skłaniających do postawienia takiego rozpoznania wymieniano, zwłaszcza wśród lekarzy w lecznictwie zamkniętym, działania niepożądane terapii (12%), nieskuteczne trzy pełne kuracje neuroleptykiem (12%), długotrwałą hospitalizację (10%). Na brak współpracy jako czynnik składający się na rozpoznanie oporności na leczenie wskazywało 9% psychiatrów z ambulatorium i 6% ze szpitali.

Zasady wyboru leku przeciwpsychotycznego

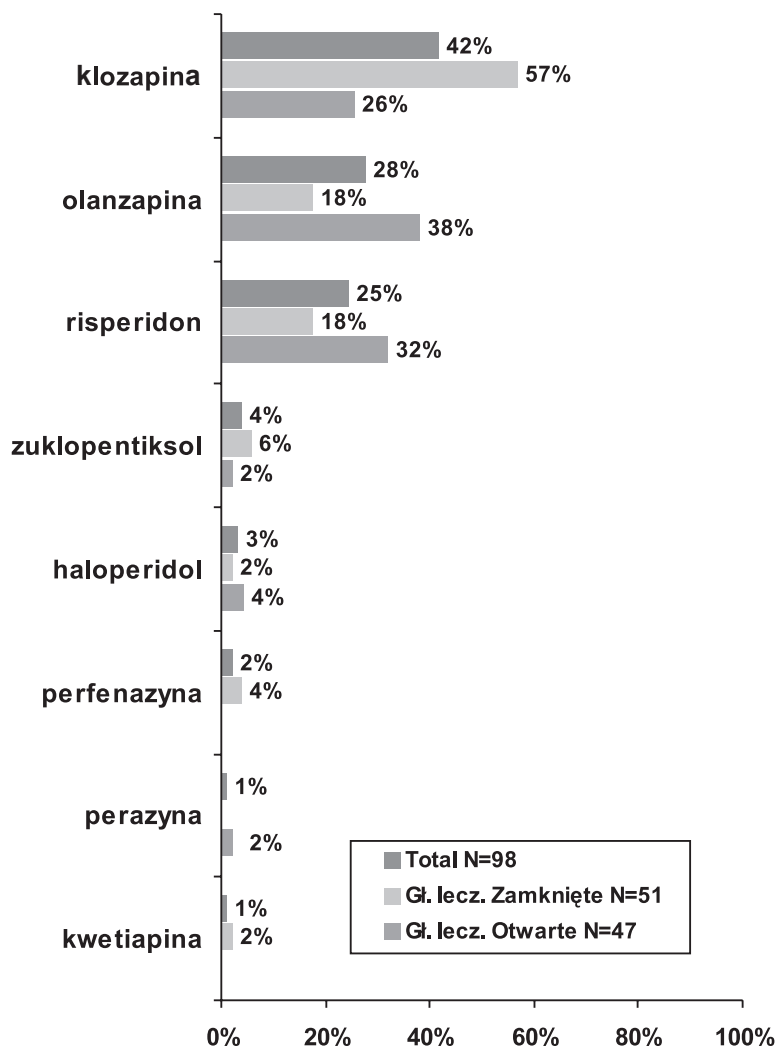
Lekarze ogółem oszacowali, że w ciągu miesiąca przepisują pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii odpornej na leczenie w 39% olanzapinę, 37% – risperidon i 25% – kłozapinę, przy czym w lecznictwie zamkniętym głównie kłozapinę – 39%, olanzapinę – 34%, i risperidon – 28%, a w przychodniach odwrotnie – przepisują przede wszystkim risperidon i olanzapinę, po 42%, rzadziej kłozapinę – 17%. Z neuroleptyków klasycznych najchętniej stosowany jest haloperidol – u 14% pacjentów, zyklopentiksol – u 11%, perazyna i sulpiryd – po 8%. Najrzadziej zapisywano flufenazynę i trifluoroperazynę – tylko 1% pacjentów. Z neuroleptyków depot w iniekcjach najczęściej stosowany był zyklopentiksol – 9% pacjentów, haloperidol i risperidon – po 7% pacjentów, flupentiksol – u 5%, a perfenazyna u 4% pacjentów.

Z neuroleptyków atypowych pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii odpornej na leczenie najczęściej zapisywano: olanzapinę – 39% pacjentów, risperidon – 37%, kłozapinę – 24%, kwetiapinę – 9%, amisulpryd i aripiprazol, tylko 1% pacjentów.

Dodatkowo dość często stosowano leki normotymiczne: kwas walproinowy i walproinian sodu – u 23% pacjentów, karbamazepinę – u 16%, i węglan litu – u 6%. Z leków przeciwdepresyjnych najczęściej zapisywano pacjentom: mianserynę lub fluoksetynę – 11%, a amitryptylinę i citalopram – 7% i 6%. Stosunkowo często stosowano wspomagająco leki antycholinergiczne, prydynol u 16% pacjentów i biperiden – u 12%. Z leków przeciwlękowych: 13% pacjentów otrzymywało alprazolam, 10% – diazepam, hydroksyzynę i propranolol – po 7%. Inne leki, jak klonazepam, lorazepam, oksazepam, stosowane były rzadziej. Część pacjentów dodatkowo otrzymywała leki nasenne, najczęściej estazolam – 11%, rzadziej nitrazepam i zopiklon po 6%, zolpidem – 5%.

Okolo 57% psychiatrów pracujących głównie w lecznictwie zamkniętym deklaroowało, że najczęstszym stosowanym przez nich lekiem w schizofrenii odpornej na

leczenie jest klozapina. Z kolei najczęściej lekarzy z lecznictwa otwartego – 38%, twierdziło, że w takiej sytuacji stosuje olanzapinę (wykres 1).



Wykres 1. Najczęściej stosowany obecnie wybór terapeutyczny w schizofrenii odpornej na leczenie

Okóło 30% psychiatrów dokonywaóo oceny skutecznoóci terapii po 4 tygodniach, a 22% – po 8 tygodniach. W caóej badanej grupie ocena skutecznoóci byóla dokonywana órednio po 9 tygodniach w szpitalach i 10,5 tygodniach – w przychodniach.

W razie niepowodzenia pierwszej strategii leczenia okóło 50% lekarzy zmienia dawkowanie leku, a dopiero nastópnym krokiem jest zmiana leku na inny lek przeciw-

psychotyczny. Takie postępowanie zadeklarowało 35% lekarzy. Gdy dalej nie ma poprawy w leczeniu, 1/3 lekarzy pracujących w ambulatorium proponuje odesłanie pacjenta do szpitala. Jedyne 20% lekarzy ponownie zmieniliby lek przeciwpsychotyczny, a 10% – dawkowanie poprzedniego leku. Dalsze niepowodzenie wpływa na wzrost liczby lekarzy kierujących pacjentów na leczenie do szpitala – 39%, a 15% nadal zmienia dawkę dotychczasowych leków. Porównując deklarowane przez psychiatrów strategie postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii odpornej z postępowaniem w innych typach schizofrenii (pierwszy epizod, kolejny epizod, nawrót), wcześniej i w większym odsetku są oni skłonni kierować takich pacjentów do szpitala.

Spośród wszystkich pacjentów z rozpoznaną schizofrenią oporną na leczenie u średnio 21% w ciągu jednego miesiąca zostaje zmieniony lek przeciwpsychotyczny.

Powody zmiany leku przeciwpsychotycznego

Jako najważniejszy powód zmiany leku psychiatrzy podają na pierwszym miejscu brak jego skuteczności. Określany jest on jako brak poprawy stanu psychicznego przez 43% respondentów, przez kolejne 14% – jako brak redukcji objawów pozytywnych, przez 13% jako zaostrzenie się, pogorszenie stanu psychicznego. Inne wybory były znacząco rzadziej wymieniane.

Analizując wszystkie wymieniane przyczyny zmiany leku przeciwpsychotycznego, można podsumować, że brak skuteczności – brak poprawy stanu psychicznego – jest wskazywany przez 50% psychiatrów. Na kolejnych miejscach znajdują się objawy niepożądane: dla 30% pod postacią EPS, a dla kolejnych 28% jako ogólnie zła tolerancja lub wiele działań niepożądanych, dla 19% jako objawy niepożądane „somatyczne” ze strony układów: pokarmowego, krążenia, hormonalnego. W 17% przypadków brak współpracy z pacjentem jest podawany jako przyczyna zmiany leku.

Kolejne pytania dotyczyły najważniejszych czynników wpływających na wybór neuroleptyku. Za najważniejszy czynnik 35% badanych uznało na pierwszym miejscu ogólną skuteczność przeciwpsychotyczną w stosunku do objawów pozytywnych i negatywnych oraz szybkość działania. Nieco częściej wskazywali na ten czynnik lekarze szpitalni niż ambulatoryjni (65% vs. 40%). 17% psychiatrów jako najważniejsze przy wyborze leku wymienia dane z wywiadu, wyniki dotychczasowej terapii. Tylko co 10. lekarz, częściej z lecznictwa otwartego niż zamkniętego (13% vs. 4%), wskazuje na dobrą tolerancję, bezpieczeństwo i własne doświadczenia z lekiem. Cena leku miała duże znaczenie tylko u 5%, a po 3% liczyły grupy respondentów wymieniające stan somatyczny pacjenta i współpracę w terapii wśród najważniejszych czynników.

Preferencje psychiatrów przy wyborze leku przeciwpsychotycznego u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii odpornej na leczenie

Obecnie psychiatrzy najczęściej stosują klozapinę – 42%, ale częściej w lecznictwie zamkniętym – 57%, w porównaniu z lecznictwem otwartym – 26%, olanzapinę stosuje 28%, częściej w lecznictwie otwartym, 38% vs. 18%, risperidon – 25%, z przewagą lekarzy ambulatoryjnych (32% vs. 18%) (wykres 1).

Według ich deklaracji preferencje byłyby inne, gdyby nie było zewnętrznych ograniczeń w przepisywaniu leków. Wówczas olanzapina i risperidon znalazłyby się na pierwszym miejscu, z przewagą stosowania w lecznictwie otwartym, a kłozapina znalazłaby się na trzecim miejscu, z przewagą w lecznictwie zamkniętym. Wzrosłoby również zastosowanie aripiprazolu i kwetiapiny w tej grupie pacjentów (wykres nr 2 na stronie następczej).

Ważne czynniki wpływające na podejmowanie decyzji o terapii

Psychiatrzy zostali zapytani, czym kierują się w największym stopniu przy podejmowaniu decyzji o wyborze leku przeciwpsychotycznego. 44% badanych odpowiedziało, że kieruje się głównie własną wiedzą i doświadczeniem w leczeniu schizofrenii odpornej na leczenie, 32% uwzględnia przede wszystkim zalecenia ekspertów, a 24% – obowiązujące przepisy dotyczące refundacji leków przeciwpsychotycznych.

Ważne cechy poszczególnych leków w leczeniu schizofrenii odpornej na leczenie

Wśród cech leków, które psychiatrzy uważają za najważniejsze, wszyscy wskazali na korzystny wpływ na funkcje poznawcze, 93% respondentów wymieniło skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych, a 83% – w zapobieganiu nawrotom, 80% – skuteczność w działaniu na objawy negatywne, i 76% – w zwalczaniu objawów afektywnych. Mniej psychiatrów, bo 61%, wymienia dobrą tolerancję, a 63% akceptację leku przez pacjenta. Dla 77% zapytanych psychiatrów jest ważne, aby lek nie powodował objawów pozapiramidowych, 55% – hiperprolaktynemii, 52% – cukrzycy, 41% – zaburzeń metabolicznych, a tylko 36% – senności.

Opinie psychiatrów o poszczególnych atypowych lekach przeciwpsychotycznych pod kątem zastosowania ich w schizofrenii odpornej na leczenie

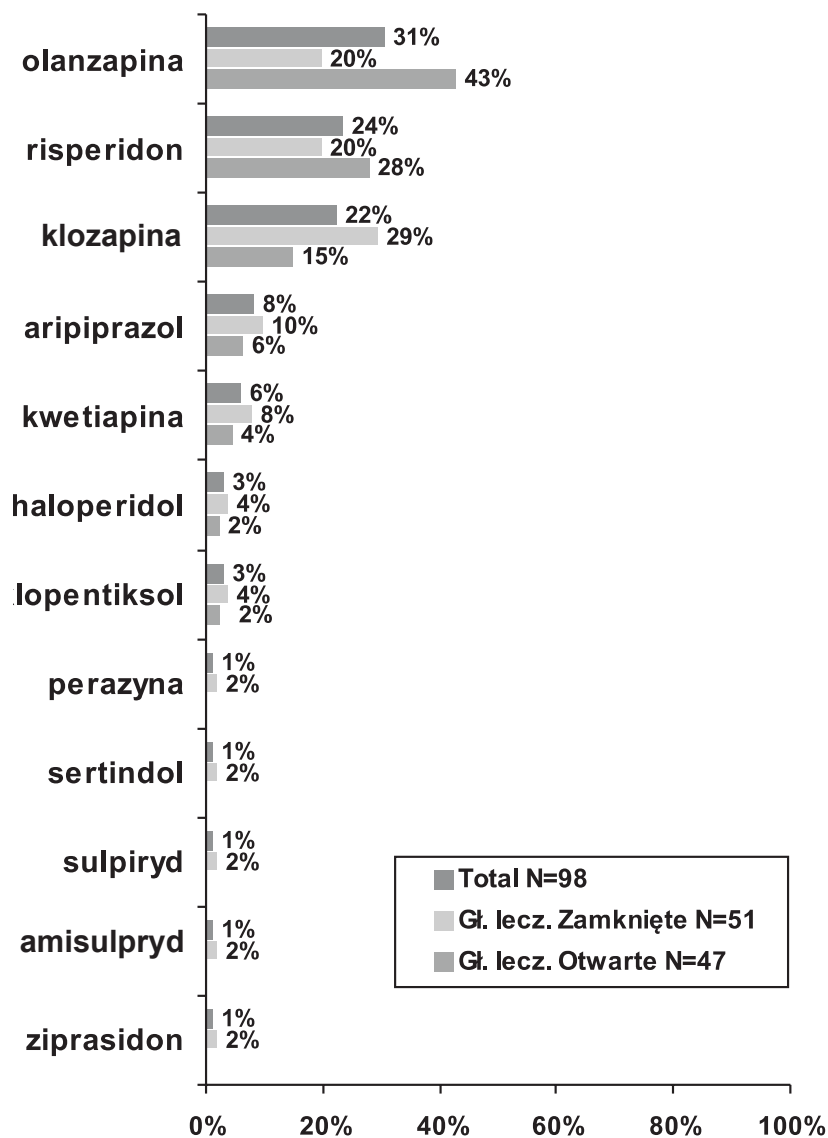
Osobna część ankiety zawierała pytania służące zbadaniu wizerunku poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, zarejestrowanych w Polsce, w opinii lekarzy psychiatrów. Część z tych leków nie jest powszechnie dostępna z powodu wysokiej ceny i braku refundacji. W tych przypadkach opinia o leku raczej nie jest oparta na własnym doświadczeniu, a najprawdopodobniej na dostępnej literaturze czy opinii innych psychiatrów.

Najbardziej wyraziste wizerunki w schizofrenii odpornej na leczenie mają olanzapina, risperidon i kłozapina. Pozostałe leki mają cechy zdecydowanie rzadziej uznawane jako ważne i kojarzone w znaczącym stopniu z daną substancją aktywną.

Olanzapina

Wizerunek olanzapiny jest silnie kojarzony z czterema bardzo ważnymi cechami: korzystny wpływ na funkcje poznawcze, skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych, zapobieganie nawrotom, skuteczność w zwalczaniu objawów afektywnych (bardzo silne kojarzenie, wyraźnie dystansujące pozostałe leki). W mniejszym stopniu

kojarzona jest z dwoma innymi bardzo ważnymi cechami: skuteczność w zwalczaniu objawów negatywnych i niepowodowanie nasilonych objawów pozapiramidowych. Mniej ważne w opinii psychiatrów okazały się takie cechy, jak: wywoływanie zaburzeń metabolicznych, cukrzycy, przyrostu masy ciała.



Wykres 2. Najczęściej stosowany wybór terapeutyczny w schizofrenii odpornej na leczenie w sytuacji braku ograniczeń

Risperidon

Psychiatrzy uważają, że ma on korzystny wpływ na funkcje poznawcze (bardzo silne przekonanie, dystansujące pozostałe leki) oraz skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych. W nieco mniejszym stopniu kojarzony jest z innymi ważnymi cechami: zapobieganie nawrotom, skuteczność w zwalczaniu objawów negatywnych. W opinii psychiatrów risperidon wywołuje często nasilone objawy pozapiramidowe w tej grupie pacjentów. Specyfiką tego leku jest kojarzenie go ze stosowaniem u pacjentów z różnego typu współistniejącymi chorobami (zaburzenia kardiologiczne, padaczka, jaskra, choroby wątroby).

Klozapina

Skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych, w zapobieganiu nawrotom, skuteczność w zwalczaniu objawów afektywnych oraz objawów negatywnych – to ważne cechy silnie kojarzone z klozapiną. Dla psychiatrów również jest ważne, i silnie z lekiem kojarzone, niewywoływanie nasilonych zaburzeń pozapiramidowych, relatywnie mniej natomiast – wpływ na funkcje poznawcze.

Kwetiapina

Niewywoływanie nasilonych objawów pozapiramidowych uznali psychiatrzy za najważniejszą cechę kwetiapiny. W bardzo niewielkim stopniu zauważają natomiast jej skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych i zapobieganiu nawrotom, oraz korzystny wpływ na funkcje poznawcze – cechy o dużym znaczeniu.

Amisulpryd

Najważniejszą i najsilniej kojarzoną cechą amisulprydu okazała się skuteczność w zwalczaniu objawów negatywnych. W opinii psychiatrów amisulpryd w większości przypadków nie powoduje wystąpienia cukrzycy i senności, chociaż nie są to tak ważne dla nich właściwości. Skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych i zapobieganiu nawrotom – są słabo kojarzone z tym lekiem.

Aripiprazol

Za najważniejsze psychiatrzy uznali to, że lek ten jest bezpieczny, nie powoduje działań niepożądanych, takich jak: hiperprolaktynemia, cukrzyca, zaburzenia metaboliczne, przyrost masy ciała. Słabo jest podkreślana jego skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych, agresji i pobudzenia, oraz w zapobieganiu nawrotom.

Sertindol

Opinia o leku jest słabo zróżnicowana. Najbardziej zauważany jest jego korzystny wpływ na funkcje poznawcze. Percepcja pozostałych cech jest uśredniona. Żadna cecha nie wypada charakterystycznie dla tego leku: ani jako wyraźna zaleta, ani jako wada.

Ziprasidon

Psychiatrzy głównie zauważają w leczeniu ziprasidonem brak wywoływania nasilonych objawów pozapiramidowych oraz senności i przyrostu masy ciała. Pozostałe cechy są przeciętnie wyrażone.

Risperidon o przedłużonym działaniu

Większość cech jest przeciętnie utożsamiana z tym lekiem. Najwyraźniej przypisywane mu są: brak powodowania senności, bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z jaskrą, chorobami wątroby, nerek, padaczką, problemami kardiologicznymi.

Omówienie wyników

Opierając się na uzyskanych wynikach, możemy stwierdzić, że w praktyce psychiatrzy rozpoznają schizofrenię farmakooporną na podstawie stwierdzenia braku skuteczności terapii i nasilenia się objawów, oraz przeprowadzenia nieskutecznych dwóch kuracji neuroleptykiem. Kryteria rozpoznania schizofrenii odpornej na leczenie nie są ujęte w żadnej z najnowszych powszechnie stosowanych klasyfikacji: ICD-10 i DSM- IV. Ponieważ od dawna istniała potrzeba posługiwania się tym terminem lub przynajmniej ustosunkowania się do problemu, czy wyodrębnić taką grupę pacjentów, czy raczej rozpatrywać odpowiedź na leczenie w schizofrenii jako pewne kontinuum, w literaturze wielokrotnie pojawiały się rozmaite definicje [1, 2, 3, 4, 6]. W 1995 roku Marder [5] przeanalizował przeprowadzone wcześniej badania kliniczne, w których definicja oporności na leczenie w schizofrenii była różnie rozumiana. W badaniu Kane i wsp. [6] definicja ta była bardzo wąska i restrykcyjna. Pacjenci określani byli jako słabo odpowiadający na leczenie, jeśli nie powiodły się przynajmniej trzy kuracje lekami przeciwpsychotycznymi z dwóch różnych klas w dawce równoważnej 1000 mg chlorpromazyny na dzień przez przynajmniej 6 tygodni; nie było okresu dobrego funkcjonowania w ciągu ostatnich 5 lat i obecne były objawy psychopatologiczne zdefiniowane za pomocą skalią BPRS i CGI; dodatkowo, gdy pacjenci nie odpowiadali na terapię haloperidolem w dawce 60 mg i więcej – powinni wówczas otrzymać klozapinę.

Szeroka definicja stosowana jest częściej i obejmuje także tych pacjentów, którzy odpowiedzieli pozytywnie na leczenie, ale utrzymują się u nich objawy psychotyczne, czasem zarówno pozytywne, jak i negatywne, albo objawy niepożądane uniemożliwiające funkcjonowanie, np. nasilone objawy pozapiramidowe.

Powyższe definicje dotyczyły w większości leczenia klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi. W zależności od przyjętych kryteriów, ocenia się, że 10–40% pacjentów chorujących na schizofrenię jest opornych na leczenie.

Wprowadzenie do lecznictwa leków przeciwpsychotycznych II generacji otworzyło nowe możliwości leczenia chorych na schizofrenię. Klozapina, lek o uznanej skuteczności w przypadkach opornych na leczenie, ze względu na swoje poważne działania niepożądane stosowana powinna być jako lek ostatniego wyboru [1, 2, 4, 7].

Pomimo pojawienia się na rynku nowych neuroleptyków, stosowanie ich przez polskich lekarzy przez wiele lat było (aktualne w czasie przeprowadzenia badania) ograniczone przepisami, zgodnie z którymi leki atypowe II generacji, a dokładnie risperidon i olanzapina, mogły być przepisywane na recepty refundowane, z niewielką odpłatnością dla pacjenta, tylko w przypadku rozpoznania i udokumentowania schizofrenii odpornej na leczenie. Początkowo problemem był brak określonej przez NFZ definicji „schizofrenii odpornej na leczenie”. Klasyfikacja ICD-10 stosowana po-

wszechnie do celów epidemiologicznych nie zawiera takiego rozpoznania. Z pomocą środowisku lekarskiemu przyszło Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP). Grupa ekspertów z Polskiej Grupy Roboczej PTP, 26 maja 2004 r. opublikowała oświadczenie dotyczące definicji schizofrenii lekoopornej: „Schizofrenię lekooporną rozpoznaje się u chorego, który spełnia kryteria ICD-10 dla schizofrenii (F20-F29) i który był leczony bez uzyskania poprawy co najmniej 2 neuroleptykami z różnych grup chemicznych, stosowanymi w dawkach terapeutycznych przez co najmniej 4 tygodnie lub leczenie takie musiało zostać przerwane w jakimkolwiek momencie z powodu złej tolerancji leków.”. Definicja ta została rozesłana przez PTP, z zaleceniem wykorzystania, do placówek psychiatrycznych, oddziałów regionalnych PTP oraz przez centralę NFZ do oddziałów regionalnych NFZ (listopad 2004).

W praktyce stosowana podstawa rozpoznania schizofrenii odpornej na leczenie jest ogólnie zgodna z zaleceniami. Nie jest natomiast identyczna z definicją stworzoną na potrzeby przepisów refundacyjnych. Jako uzupełnienie tego faktu należy przytoczyć wyniki tej części omawianego badania, które mówią o tym, że psychiatrzy, podejmując decyzje terapeutyczne, kierują się głównie własną wiedzą i doświadczeniem, a w mniejszym stopniu zaleceniami opracowanymi na podstawie opinii ekspertów czy przepisami stworzonymi na potrzeby refundacji. W przypadku schizofrenii lekoopornej dostępność leków atypowych jest ograniczona do risperidonu i olanzapiny, ale i tak jest to jedyne wskazanie, w którym te leki są refundowane. Pomimo tego, w wielu wypadkach lekarze są zmuszeni podejmować decyzje terapeutyczne, które wyglądałyby inaczej, gdyby mieli zupełną dowolność kierowania się tylko przesłankami merytorycznymi, a nie finansowymi i prawnymi.

Według szacunków lekarzy około 40% ich pacjentów z tym typem schizofrenii otrzymuje olanzapinę, 37% risperidon, a 1/4 klozapinę. Najwięcej lekarzy deklaruje, że najczęściej przepisuje klozapinę (57% lekarzy pracujących w lecznictwie zamkniętym) i olanzapinę (38% w lecznictwie otwartym). Gdyby nie istniały żadne ograniczenia, lekarze twierdzą, że najczęściej stosowaliby nadal olanzapinę (40% lekarzy pracujących w lecznictwie otwartym) lub klozapinę (30% w lecznictwie zamkniętym). Różnice między obecnie stosowanym leczeniem a pożądanym są w przypadku postaci lekoopornej niezbyt duże w porównaniu z innymi rodzajami schizofrenii.

Przy wyborze leku przeciwpsychotycznego lekarze głównie kierują się jego ogólną skutecznością działania, zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych, oraz szybkością działania (czynnik wymieniany jako pierwszy przez prawie 35% psychiatrów, a ogółem przez ponad połowę z nich). Dotyczy to każdego typu schizofrenii. Dla psychiatrów również istotna jest tolerancja i bezpieczeństwo leku (na drugim miejscu na skali ważności).

W przypadku braku powodzenia pierwszej zastosowanej strategii terapeutycznej, najczęstsze kroki, jakie decydują się podjąć lekarze, to zmiana dawkowania stosowanego dotychczas leku. Dla porównania – 59% lekarzy podejmuje taką decyzję przy pierwszym lub kolejnym epizodzie, a 50% przy schizofrenii odpornej na leczenie. Zmienia lek na inny przeciwpsychotyczny około 30% lekarzy dla każdego typu schizofrenii. Około 20% pacjentów z pierwszym epizodem oraz schizofrenią oporną na leczenie jest przestawianych z jednego leku przeciwpsychotycznego na inny lek

przeciwpowpsychotyczny w ciągu miesiąca. Dla porównania lekarze częściej przedstawiają swoich pacjentów z kolejnym epizodem lub zaostrzeniem choroby – 25% pacjentów. W przypadku schizofrenii odpornej na leczenie częściej i szybciej niż w pozostałych przypadkach pacjenci kierowani są do szpitala w razie braku zadowalającego efektu terapii. Główny, najczęściej wymieniany przez lekarzy powód zmiany leku, niezależnie od typu schizofrenii, to brak skuteczności, brak poprawy stanu psychicznego pacjenta – 40% lekarzy. Szczególnie często powód ten wymieniali lekarze pracujący w lecznictwie otwartym, a w przypadkach schizofrenii odpornej na leczenie w 55%. Nie ma wyraźnego schematu zmiany jednego leku przeciwpowpsychotycznego na inny przeciwpowpsychotyczny.

Najważniejszym czynnikiem, mającym wpływ na wybór przez lekarza konkretnego neuroleptyku atypowego, niezależnie od typu schizofrenii, jest jego korzystny wpływ na funkcje poznawcze. W leczeniu schizofrenii odpornej na leczenie dla lekarzy bardzo liczy się też skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych i w zapobieganiu nawrotom oraz ogólnie – nieco bardziej istotne są cechy związane ze skutecznością leku niż z bezpieczeństwem i możliwością stosowania go w schorzeniach współwystępujących.

Klozapina jest lekiem przeciwpowpsychotycznym atypowym, rekomendowanym do stosowania w przypadkach schizofrenii odpornej na leczenie, ze względu na udowodnioną skuteczność u pewnej grupy pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie innymi lekami przeciwpowpsychotycznymi. Stosowanie klozapiny ograniczają jednak jej działania niepożądane, jak: przyrost masy ciała, wywoływanie zespołu metabolicznego, obniżanie progu drgawkowego, a zwłaszcza zagrażająca życiu granulocytopenia i agranulocytoza. Podczas terapii klozapiną konieczne jest stałe monitorowanie obrazu krwi, co wymaga dobrej współpracy ze strony pacjenta i podnosi koszty terapii. Problemem jest też konieczność stopniowego zwiększania dawki tego leku i często występujące znaczne pogorszenie się stanu pacjenta po zbyt szybkim jego odstawieniu. W związku z tym wskazania do stosowania klozapiny zostały zawężone do leczenia schizofrenii odpornej na leczenie. W omawianym badaniu psychiatrzy deklaruowali stosowanie jej u 57% pacjentów opornych na leczenie przebywających w szpitalach, co jest zgodne z zaleceniami, ale pokazuje też pewną uzasadnioną ogólną ostrożność w podejmowaniu decyzji o włączeniu jej do terapii. W lecznictwie ambulatoryjnym było zdecydowanie mniej pacjentów, którym lekarze zlecali klozapinę, na korzyść częstszego stosowania dostępnych atypowych leków przeciwpowpsychotycznych drugiej generacji, olanzapiny i risperidonu. Psychiatrzy bardziej cenili risperidon i olanzapinę niż klozapinę pod względem korzystnego wpływu na funkcje poznawcze, cechy mającej bardzo duży wpływ na decyzję o wyborze leku. Klozapina zatem ma szczególną pozycję w leczeniu schizofrenii odpornej na leczenie, ale nie spełnia wszystkich oczekiwań – nie jest lekiem równie skutecznym, jak bezpiecznym [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Wnioski

Analiza wizerunku neuroleptyków atypowych drugiej generacji pokazuje, że w ramach obecnej oferty rynkowej nie ma leku w pełni idealnego, który zaspokajałby

wszystkie podstawowe potrzeby lekarzy [8, 9, 10]. Biorąc pod uwagę dwa ogólne parametry – skuteczność i bezpieczeństwo – mamy do czynienia z jednej strony z lekami takimi, jak olanzapina i risperidon, które są postrzegane jako skuteczne, ale mniej bezpieczne, gorzej tolerowane, z drugiej zaś – z lekami takimi, jak kwetiapina, która ma opinię leku bezpiecznego i dobrze tolerowanego, ale jednocześnie o ograniczonej skuteczności.

Zapewnienie możliwości stosowania różnych leków atypowych pozwoliłoby na dostosowanie się do różnych potrzeb poszczególnych pacjentów i zwiększenie ogólnie skuteczności terapii schizofrenii [2, 4, 8, 11, 12]. Konsekwencją nierównego dostępu do leków atypowych jest wyraźny podział charakteru wizerunków leków otrzymanych w wyniku analizy – leki słabo dostępne są słabo rozróżniane przez psychiatrów, pomimo posiadania przez nich teoretycznych wiadomości na ich temat. Dla ukształtowania prawdziwej znajomości leku i opinii o nim potrzebne jest własne kliniczne doświadczenie z lekiem. Tego w przypadku wielu leków brakuje. Z kolei te, które są stosowane w sytuacji narzuconych, nieklinicznych ograniczeń, mają w pewnym stopniu obraz ukształtowany przez warunki, w jakich są dopuszczone do stosowania (zawężone wskazania). Optymistycznie brzmi wynik części badania mówiący o tym, że większość lekarzy w każdej sytuacji czuje się odpowiedzialna osobiście za swoich pacjentów i podejmuje decyzje terapeutyczne, kierując się przede wszystkim własną wiedzą i doświadczeniem.

Лечение фармакоустойчивой шизофрении

Содержание

Задание. Заданием работы является представление и обсуждение результатов лечения, проведенного (анонимно) среди польских психиатров в 2007 году, а особенно его части, относящейся к применению в практике терапевтических схем при фармакоустойчивой шизофрении.

Метод. Проведены структурные индивидуальные расспросы со 100 психиатрами, случайно выбранными в 9 больших городах Польши. Использована анкета, содержащая 52 вопроса, относящихся к основам лечения и оценки противопсихотических препаратов с точки зрения их действия при лечении шизофрении. Одна из частей расспроса концентрировалась на лечении фармакоустойчивой шизофрении. Качество противопсихотических лекарств интерпретировано при помощи методов анализа.

Результаты. Больные шизофренией, с фармакоустойчивостью к лекарствам в закрытых больницах чаще всего лечены клозапином (57%) а в открытом лечении оланзепином (38%) рисперидоном (3%). Остальные нейролептики прописываются значительно реже. По мнению врачей их выбор лекарств мог бы быть иным, если бы не было внешних ограничений в выписывании лекарств. Кроме того, психиатры утверждают, что при выборе противопсихиатрических лекарств, в 44% руководствуются собственными указаниями относящимися к бесплатным лекарствам (24%).

Выводы. Применяемое в практике лечение вобщем согласуется с общепринятыми основами лечения шизофрении фармакоустойчивой. Клозапін составляет значительное применение терапии. Применение всех остальных атипичных лекарств, кроме рисперидона и оланзепина ограничено ввиду большой цены лекарств для пациента.

Antipsychotische Mittel in der Praxis eines Psychiaters. Die Behandlung der Patienten mit der Diagnose medikamentenresistenten Schizophrenie

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Arbeit ist die Schilderung und Besprechung der Ergebnisse der Studie, die anonym unter polnischen Psychiatern im Jahre 2007 durchgeführt wurde, insbesondere eines Teils der Studie, die der Anwendung in der Praxis der therapeutischen Schemata bei der Behandlung der medikamentenresistenten Schizophrenie gewidmet wurde.

Methode. Mit 100 Psychiatern, die mit Hilfe einer Stichprobe in 9 größeren Städten Polens gewählt wurden, wurden strukturierte Interviews durchgeführt. Die Interviews hatten die Form einer Umfrage aus 52 Fragen zur Behandlung und zu den Eigenschaften der antipsychotischen Mitteln und ihrer Anwendung in der Schizophrenie. Ein Teil der Umfrage konzentrierte sich auf die Schizophrenie, die resistent gegen Medikamente ist. Das Bild der Antipsychotika wurde mit Hilfe der Analyse Pin Point interpretiert.

Ergebnisse. Den Patienten mit der Diagnose medikamentenresistente Schizophrenie wurde in der Behandlung in einer geschlossenen Station Clozapin (57%) verordnet, in der Behandlung in einer offenen Station Olanzapin (38%) und Risperidon (32%). Die übrigen Neuroleptika werden viel seltener verordnet. Nach den Angaben der Ärzte, hätten sie andere Präferenz bei der Wahl des Medikaments, wenn es keine äußeren Beschränkungen bei der Verordnung der Medikamente geben würde. Außerdem behaupten die Psychiater, dass sie sich bei der Wahl des antipsychotischen Medikaments nach eigenem Wissen (44%) richten, geringer nach Indikationen der Experte (24%) und den geltenden Vorschriften zur Rückerstattung der Kosten für Medikamente (24%).

Schlussfolgerungen. Die in der Praxis angewandte Behandlung ist im Allgemeinen mit den angenommenen Grundsätzen der Behandlung der medikamentenresistenten Schizophrenie konvergent. Clozapin hat immer noch eine bedeutende Stelle in der Therapie inne. Die Anwendung aller anderen atypischen Medikamenten, außer Risperidon und Olanzapin, ist für den Patienten mit dem hohen Preis für Medikament leider beschränkt.

Les médicaments antipsychotiques dans la pratique des psychiatres.

Le traitement des patients souffrant de la schizophrénie résistant à la pharmacothérapie

Résumé

Ce travail présente les résultats d'une enquête anonyme faite par les psychiatres polonais en 2007 et concernant surtout les schémas thérapeutiques appliqués dans les cas de la schizophrénie résistant à la pharmacothérapie.

Méthode. On a fait les interviews structurées avec 100 psychiatres polonais (tirés au sort) de 9 grandes villes de la Pologne. Le questionnaire se compose de 52 questions concernant les principes thérapeutiques et les médicaments antipsychotiques surtout dans le traitement de la schizophrénie résistante à la pharmacothérapie. L'image des antipsychotiques est interprétée avec la méthode d'Analyse Pin Points.

Résultats. Le plus souvent on applique la clozapine (57%) aux patients hospitalisés souffrant de la schizophrénie résistante, tandis que l'on applique l'olanzapine (38%) et le risperidone (32%) aux patients non hospitalisés. Les autres neuroleptiques sont appliqués rarement. D'après les opinions des médecins leurs choix des antipsychotiques résultent des limitations externes. Pourtant ils affirment qu'en choisissant les antipsychotiques ils basent sur leur connaissance professionnelle (44%), ensuite sur les opinions des experts (32%) et enfin sur les instructions concernant le remboursement des frais des médicaments (24%).

Conclusions. Les pratiques thérapeutiques sont conformes aux principes thérapeutiques du traitement de la schizophrénie résistant à la pharmacothérapie. La clozapine y a toujours sa place importante. L'application d'autres antipsychotiques (sauf risperidone et olanzapine) est limitée à cause de leur prix très élevé pour le patient.

Piśmiennictwo

1. Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. *Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2006; 40: 1171–1205.
2. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Mooler HJ. *WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia. WFSBP guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Acute treatment of schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2005; 6(3): 132–191.
3. Brenner HD, Merlo MCG. *Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment*. Eur. Psychiatry 1995; 10, supl. 1: 11–17.
4. National Institute for Clinical Excellence. *Core interventions in the treatment and management of schizophrenia*. 2003, Nice, London, www.nice.org.uk
5. Marder S. *Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia*. Eur. Psychiatry 1995; 10, supl. 1: 7–10.
6. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, and the Clozaril Collaborative Study Group. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double blind comparison versus chlorpromazine/benzotropine*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45: 789.
7. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. *An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine*. Schizophr. Res. 2001; 48: 155–158.
8. Chan J, Sweeting M. *Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence*. J. Psychopharmacol. 2007; 21(6): 657–664.
9. Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman J, i in. *Olanzapina for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: An open-label, prospective trial*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21, 4.
10. Kane JM, Khanna S, Rajadhyaksha S, Giller E. *Efficacy and tolerability of ziprasidon in patients with treatment-resistant schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006; 21: 21–28.
11. Sacchetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. *Quetiapina in hospitalized patients with schizophrenia refractory to treatment with first-generation antipsychotics: a 4-week, flexible-dose, single-blind, exploratory, pilot trial*. Schizophr. Res. 2004; 69: 325–334.
12. Kane JM, Meltzer HY, Carson WH, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R. *Aripiprazol Study Group: Aripiprazol for the treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68, 2.

Adres: Joanna Meder
Klinika Rehabilitacji
Instytutu Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 1/9

Otrzymano: 10.01.2008
Zrecenzowano: 15.02.2008
Przyjęto do druku: 16.04.2008

KOMUNIKAT

Uprzejmie informujemy, że w przyszłym – 2009 roku PSYCHIATRIA POLSKA i PSYCHOTERAPIA będą dostarczane w ramach składki członkowskiej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego tym osobom, które opłaciły składkę za rok 2008 w swoim oddziale terenowym. Ze względów technicznych nazwiska i adresy tych osób musimy otrzymać od oddziałów do końca grudnia 2008.

W związku z tym, prosimy wszystkich zainteresowanych o upewnienie się, że zarząd właściwego oddziału terenowego odnotował na odpowiedniej liście ich uprawnienia do otrzymywania czasopism.

Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP