

Második generációs antipszichotikumok kombinációja – esetismertetés

MAKKOS ZOLTÁN

Nyíró Gyula Kórház – Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, III. Pszichiátriai osztály, Budapest

Az antipszichotikumok alkalmazása kapcsán a hazai és nemzetközi szakmai ajánlások a monoterápiát részesítik előnyben. A klinikai gyakorlatban a betegek 20-40%-a kombinált terápiában részesül, ennek hátterében a monoterápia mellett tapasztalt nem kellő terápiás hatás áll. Esetünkben az agresszivitással jellemzett súlyos pszichotikus állapot a parenterálisan alkalmazott elsőgenerációs antipszichotikum mellett nem változott. A második generációs antipszichotikumra történő átállítás mellett a páciens részleges javulást mutatott. A veszélyeztető pszichotikus állapot fennállása miatt két második generációs antipszichotikum kombinációját alkalmaztuk (olanzapin-clozapin). Ezen terápia mellett a páciens pszichés állapota rendeződött, jó terápiás kapcsolat alakult ki, rendszeresen jár kontrollra. Relapszus és a korábban előforduló kábítószer abúzus a fenntartó kombinált terápia mellett nem fordult elő.

(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(3): 173-176)

Kulcsszavak: antipszichotikum, kombináció, olanzapin, clozapin

Az szkizofrénia betegség farmakoterápiájának alapját az antipszichotikumok jelentik. Az antipszichotikumok alkalmazása kapcsán a hazai és nemzetközi szakmai ajánlások a monoterápiát részesítik előnyben, az antipszichotikum-választási sorrend is ezt mutatja. Az irányelvek szerint két antipszichotikum kombinálása bizonyos esetekben elfogadható, kettőnél több párhuzamos adása azonban csak egészen kivételesen, egyedi indoklással jöhet szóba (Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2008). A mindennapi gyakorlatban többféle típusú kombinációval találkozhatunk: két elsőgenerációs antipszichotikum (FGA-FGA), két másodikgenerációs antipszichotikum (SGA-SGA), FGA-SGA kombináció vagy FGA-depot és SGA. Ritkán előfordul kettőnél több antipszichotikum kombinációja is. A kombináció hátterében leginkább a monoterápia mellett tapasztalt nem kellő terápiás hatás áll.

Az antipszichotikumok heterogén receptorkötődési és affinitási profilját figyelembe véve kombináció alkalmazásával fokozhatjuk a terápiás hatást, de számolni kell azzal, hogy több gyógyszer adása a tolerálhatóság csökkenésével járhat. A SGA-k hatásmechanizmusának közös jellemzője a $5HT_{2A}/D_2$ antagonizmus, amely során a szerotonerg hatás mo-

dulálja a dopaminerg hatást, így előidézve a megfelelő terápiás hatás melletti jobb tolerálhatóságot (extrapiramidális mellékhatások). A tapasztalat azt mutatja, hogy FGA-SGA kombinálás esetén a terápiás hatás fokozása mellett alacsony a rövidtávú mellékhatások megjelenésének rizikója. Számos irodalmi adat szól SGA-SGA kombinációról, mely elsősorban az $5HT_{2A}$ és D_2 receptorhatás mellett jelenlévő különböző receptorprofilok alapján alkalmazott antipszichotikumok kombinációját jelenti (clozapin-risperidon). Ez a hatásfokozódás jelentheti mind a pozitív mind a negatív tünetek terápiáját.

Gazdag és mtsai (Gazdag et al., 2012) az antipszichotikumok kombinációjáról szóló szakirodalom átfogó elemzése kapcsán azt találták, hogy az esetek 20-40%-ában fordul elő több antipszichotikum alkalmazása, a kombinációk elsődleges oka a terápia-rezisztencia. A vizsgálatok többsége a második generációs antipszichotikum kombinációk hatékonyságát vizsgálta, a legtöbb esetben clozapinnal történik az együttadás. A vizsgálatok és metaanalízisek eredményei alapján a kombináció előnye a monoterápiához képest nem egyértelmű, de közös megállapítás, hogy a clozapinnal való kombinációtól várható leginkább megfelelő terápiás hatás.

Stahl (Stahl, 2008) kiemeli, hogy mindamellett, hogy a hospitalizált betegek körében az 50%-ot is elérheti a kombinált AP terápia, a kombináció alkalmazása mértékletességet kíván és abban az esetben használjuk, ha egyértelmű, hogy kizárólag így tudunk terápiás eredményt elérni.

Saját vizsgálatunkban, melyben a Schizobank klinikai adatainak elemzését végeztük (Makkos, 2013), azt találtuk, hogy a vizsgált öt centrumban az esetek 27%-ában alkalmaztak kombinált (2 AP) terápiát. A pozitív tünetek egyaránt nagyobb mértékben redukálódtak a mono- és kombinált terápiák mellett, mint a PANSS többi tünete. A negatív tüneteket illetően a súlyosabb tüneteket mutató betegek esetében szignifikánsan gyakrabban történt kombinált terápia alkalmazása.

Különösen érdekes lehetőség clozapin és olanzapin kombinációja. Ezen két SGA farmakológiai jellemzői nagyon hasonlóak, tehát elméletileg az eltérő hatásmechanizusból adódó komplexebb hatás nem jön szóba. Azonban, mivel két kiemelkedően hatásos és hatékony szerről van szó, a megengedett dózistartományban maradván jól tolerálhatóan maximális antipszichotikus hatásfokozás érhető el. Az együttes hatékonysághoz hozzájárulhat, hogy a terápiás hatás nem a dopaminreceptorok teljes blokádján keresztül valósul meg, valamint a farmakodinámiai hatások mellett a farmakokinetikai különbségeknek is lehet szerepe.

ESETISMERTETÉS

A 30 éves férfibeteget esetmentő szállította az akut pszichiátriai osztályra rendőri kísérettel. Közterületen járókelőkkal szemben agresszíven lépett fel, miközben megalomán (földönkívüli származással kapcsolatos) téveszméket hangoztatott. Viselkedése a realitáskontrollt nélkülözte, az intézkedő rendőrökre is rátámadt. Felvételekor súlyos pszichotikus állapot, agresszivitás, inkoherens gondolkodás volt észlelhető.

Anamnézisében több intézményben több pszichiátriai osztályos kezelés szerepel hasonló pszichés állapot miatt pszichotikus zavar majd szkizofrénia paranoides diagnózissal. A betegség jegyei mintegy 6 éve észlelhetők. 18 éves kora óta több időszak volt, amit rendszeres kannabiszhasználat jellemezett, napi 3-4 cigaretta elszívásával. Ezen időszakok minimum fél évig tartottak. A korábbi kezelések alkalmával részleges javulás volt elérhető, a veszélyeztető állapot elmúlásával a páciens a további kezelést, kontrollokat általában önkényesen megszakította, pszicho-, illetve szocioterápiát elutasított, absztinenciát tartani

nem tudott. Intellektuális állapotát tekintve természettudományos felsőfokú végzettséggel, felsőfokú nyelvvizsgával rendelkezik, doktori iskola hallgatója. A diplomája megszerzése óta tartó egyetemi munkaviszonya jelen felvétele előtt néhány hónappal szűnt meg a betegségéből adódó viselkedésproblémák miatt.

Felvételekor pszichés állapotát inkoherencia, bizarr hallucinációk, téveszmék jellemezték. Szomatikus állapota kompenzált, korábbi szomatikus betegségről, gyógyszerérzékenységről orvosi dokumentáció alapján nem volt adat. Az elmúlt 1 hónapra vonatkozóan (amit később a beteg kompenzált állapotában is megerősített) droghasználatra nem volt adat, az elvégzett vizelet drogteszt kábítószerrel nem mutatott. A közvetlen veszélyeztető állapottal jellemzett pszichózis miatt parenterális (intravénás majd intramuszkuláris) klasszikus antipszichotikumot (haloperidol) és nagypotenciálú benzodiazepin (clonazepam) terápiát kezdtünk szoros monitorizáció mellett. Páciensünk pszichés állapota 1 hét elteltével érdemi változást nem mutatott, a terápiát második generációs antipszichotikummal (olanzapin) egészítettük ki. Anamnesztikusan volt adat az olanzapin hatásszerűségről egy korábbi hospitalizáció ideje alatt. Azt terveztük, hogy az elsőként alkalmazott antipszichotikumot fokozatosan leállítjuk. Ezt követően 1 héten belül a gondolkodási inkoherencia csökkent, hozzáférhetőbbé vált, téveszméi halványultak, per os terápiát elfogadott. Azonban előfordultak váratlan agresszív megnyilvánulások, elemi szorongás, üldöztetéses téveszméi fennálltak: a személyzet tagjaiban az életét veszélyeztető ellenségeket vélt felfedezni. A klasszikus antipszichotikum és nagypotenciálú benzodiazepin helyett clozapint állítottunk be fokozatos átállítás mellett. Pszichés állapota néhány nap elteltével jelentősen javult, 1 hét után pozitív tünetei szanálódtak. Alkalmassá vált a szupportív-educatív vezetésre, szocioterápiákra. A kezeléssel együttműködött, betegségbelátása megfelelővé vált. Családja segítségét is elfogadta, több közös beszélgetést folytattunk.

Jelenleg az akut állapot óta másfél év telt el, rendszeresen jár kontrollra, gyógyszereit szedi. Az antipszichotikumok dózisát elsősorban szedatív hatás miatt csökkentettük. A napi dózis jelenleg fele az akut állapot során alkalmazottnak. A páciens saját elmondásán kívül egyéb jel vagy adat sem mutat arra, hogy előfordult volna drogfogyasztás az elmúlt időszakban. A korábbi munkahelyére nem ment vissza, de röviddel a kórházi kezelés után elhelyezkedett, megfelelő színvonalú munkát végez, a korábban megkezdett tudományos tevékenységeit folytatja.

MEGBESZÉLÉS

A szakmai ajánlások – a pszichotikus állapot súlyosságától függetlenül – az antipszichotikum monoterápiát részesítik előnyben. Nem kellő terápiás hatás esetén újabb monoterápia beállítása javasolt megfelelő (2-6 hét) ideig alkalmazva. Több monoterápia sikertelensége esetén jöhet szóba a kombinált antipszichotikum terápia. Így elméletileg akár 2-3 hónap is eltelhet, míg eljutunk a kombináció lehetőségéhez. A nemzetközi és hazai tapasztalatok is azt mutatják, hogy a „monoterápiára rezisztens” esetekben hamarabb alkalmazzuk a kombinációt. A túl korai váltást (akár 4-5-nap) mindenképpen el kell kerülni, a klinikai tapasztalatok alapján az antipszichotikus hatás „kiteljesedéséhez” minimum hetekre van szükség. A kombináció alkalmazását indokolhatja, ha a páciens súlyos pszichotikus állapotban van és nyilvánvaló cél ennek az állapotnak mielőbbi orvoslása. Amennyiben a pozitív tünetek mellett súlyos, perzisztáló negatív tünetek állnak fenn, szintén lehetőség az FGA-SGA vagy SGA-SGA kombináció. Valamint arról is beszélnünk kell, hogy a gyógykezelés időtartamát a mindennapi gyakorlatban finanszírozási szempontok is befolyásolhatják. Ha csak az aktív ágyon történő kezelést nézzük, valójában már az ún. alsó határnap (szkizofrénia esetében 10 nap) elérése után kifizetésre kerül az egész HBCS finanszírozás.

Esetünkben a kombináció alkalmazásával a súlyos pszichotikus állapot szanálódott, a páciens életét veszélyeztető állapot 3 héten belül elmúlt. A páciens pszichés állapota (beleértve számos kognitív és affektív tünetet), együttműködése, a jó terápiás kapcsolat az azt követő 1 hónapban fokozatosan alakult, javult.

Ehhez természetesen hozzájárult és hozzájárul a beteg pszicho- és szocioterápiás vezetése.

Az eltelt másfél évben a fenntartó kombinált terápia mellett nem fordult elő pszichotikus relapszus, illetve nem történt droghasználat. A kábítószer használattal együttesen előforduló, vagy amellet kialakuló szkizofrénia spektrum zavarok esetén felvetődött, hogy a fenntartó antipszichotikum terápia nemcsak a pszichotikus spektrum, hanem az addiktív spektrum szempontjából is rendelkezik relapszus prevenció (anti-craving) hatással (Zimmet et al., 2000). Ennek tisztázására - ezen belül a kombináció szerepére - további vizsgálatok szükségesek.

Levelezési cím: Makkos Zoltán, Nyíró Gyula Kórház, Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, III. Pszichiátriai osztály, 1135 Budapest, Lehel u. 59.
e-mail: zmakkos@t-online.hu

IRODALOM

1. Pszichiátriai Szakmai Kollégium. Szkizofrénia szakmai protokoll, 2008.
2. Gazdag G., Tolna J., Bitter I. (2012) Antipszichotikumok kombinációjának használata szkizofrénia kezelésében. Irodalmi áttekintés. *Neuropsychopharmacol Hung*; 14: 189-195.
3. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2008.
4. Makkos Z. Az antipszichotikumok hatásosságának vizsgálata a SCHIZOBANK klinikai adatai alapján (mono vs. kombinált terápia) MPT XVIII. Vándorgyűlés, Győr, 2013. január 24-26.
5. Zimmet, S. V., Strous, R. D., Burgess, E. S., Kohnstamm, S., Green, A. I. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*; 20:94-98.

Combination of second generation antipsychotics – case report

Treatment guidelines suggest antipsychotic monotherapy in the treatment of psychosis. 20-40% of patients take combination therapy in clinical practice due to inadequate treatment response to monotherapy. First-generation antipsychotic monotherapy was ineffective in case of our patient who had severe psychotic symptoms. Switching to a second generation antipsychotic had partial therapeutic effect, the severe psychotic condition was persistent. For this reason the therapy was changed to olanzapine-clozapine combination. Due to this combination the patient's psychotic symptoms disappeared. He was able to maintain the relationship with psychiatrist. During this therapy we observed good compliance, no more drug abuse and lack of relapse.

Keywords: antipsychotics, combination, olanzapine, clozapine