

# OBMOČNA NEVROPSIHIATRIČNA KONFERENCA O ZDRAVLJENJU DEPRESIJ IN SHIZOFRENIJ – SALZBURG 9.-10. oktober 1999

Liljana Markočič, dr.med.

## 2. dan

V drugem sklopu predavanj je bilo govora o atipičnih antipsihotikih ter rezultatih novejših študij z olanzapinom (Zyprexo®).

Dr. Abraham Weizman iz Izraela je govoril o novih pričakovanjih pri atipičnih antipsihotikih. Zaradi boljše učinkovitosti, prenosljivosti in varnosti priporočajo atipične antipsihotike kot prvo zdravilo izbora za zdravljenje psihoz. Včasih pa so manj učinkoviti kot klasični za zdravljenje agitiranih, akutno psihotičnih pacientov, posebno prve dni. Za umiritev je zato potrebno dodati benzodiazepine ali celo tipične nevroleptike.

Klasični antipsihotiki so potentni antagonisti  $D_2$  dopaminskih receptorjev in učinkujejo podobno na nigrostriatne in mezolimbicne poti. To pa je povezano s pogostim pojavom ekstrapiramidnih stranskih učinkov oz. simptomov (EPS) in hiperprolaktinemijo. Novejši atipični antipsihotiki kažejo večjo afiniteto do  $5HT_2$  serotoninskih receptorjev, na  $D_2$  pa se vežejo šibkeje in z večjo selektivnostjo do mezolimbicnih  $D_2$  dopaminskih receptorjev kot klasični. Zato povzročajo manj neugodnih stranskih učinkov. Sklepajo, da je razmerje med afiniteto do  $5-HT_2$  in  $D_2$  receptorjev pomembno za doseganje hkratnega terapevtskega učinka na negativne in pozitivne simptome shizofrenije ter za nižjo incidenco EPS. Atipični antipsihotiki ugodno delujejo tudi na kognitivne motnje ter na afektivne simptome, kar pripisujejo predvsem učinkovanju na  $5-HT_{2A}$ . Lahko pa je to deloma tudi posledica zmanjšanja EPS. Vpliv na alfa-2 noradrenergične receptorje je povezan tudi z antidepresivnim učinkom. Antagonizem do holinergičnih  $M_1$  receptorjev verjetno prispeva k manjšemu pojavu EPS.

Tudi atipični antipsihotiki lahko v manjši meri povzročajo neprijetne stranske učinke. Nekatera od teh zdravil so antagonistična do histaminskih receptorjev  $H_1$ , adrenergičnih alfa-1 in holinergičnih  $M_1$  receptorjev. Ti učinki pa so povezani s sedacijo in povečanjem telesne teže, ortostatsko hipotenzijo ter motnjami kognitivnih funkcij. Preko dopaminskih, adrenergičnih in holinergičnih receptorjev povzročajo nekatere seksualne disfunkcije.

Olanzapin, iz skupine atipičnih antipsihotikov, ima največjo afiniteto do  $5-HT_2$  serotoninских receptorjev, zmerno afiniteto do dopaminskih ( $D_1-D_4$ ) in histaminskih  $H_1$  receptorjev, v manjši meri se veže tudi na alfa - 1 – adrenergične in muskarinske receptorje. Zelo majhno afiniteto pa ima do alfa - 2 in beta adrenergičnih receptorjev. Na  $D_2$  se veže šibkeje kot haloperidol in tudi zasedenost teh receptorjev je nizka (manj kot 75%), razmerje  $5-HT_2/D_2$  je večje kot pri klasičnih antipsihotikih. Vse to pa vpliva na nizek pojav EPS in ugodno učinkuje na negativno, razploženjsko in kognitivno simptomatiko. Zaradi selektivnega zaviranja  $D_2$  receptorjev ter vplivanja preko  $5HT_2$  pride le do minimalne blokade dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularnem traktu, kar minimalno vpliva na porast prolaktina. Porast prolaktina se pokaže z galaktorejo, amenorejo pri ženskah in impotenco pri moških.

V številnih sistematičnih dvojno slepih študijah s placebom preučujejo vlogo atipičnih antipsihotikov v terapiji različnih psihiatričnih bolezni: shizoafektivne, bipolarne, blodnjave, resistantne posttravmatske stresne in obsesivno kompulzivne motnje, psihotične depresije, pa tudi za zdravljenje sindroma Gillesa de la Tourettea.

Antipsihotiki, ki se sedaj uporabljajo za zdravljenje, učinkujejo na simptomatskem nivoju in so povezani z znatnimi stranskimi učinki. Največji izziv za prihodnje raziskave nevropsihiatričnih motenj bo osvetliti kompleksne možganske procese, ki vodijo v vedenjske in nevrološke simptome.

Dr. Padraig Wright iz Anglije je govoril o novih kliničnih spoznanjih glede tipičnih in atipičnih antipsihotikov v terapiji akutne psihoze ter o novih načinih apliciranja olanzapina.

Antipsihotiki, ki se uporabljajo v terapiji akutne psihoze, morajo biti

varni (imeti morajo majhen rizik kardiovaskularnih in ekstrapiramidnih stranskih učinkov), morajo učinkovito in takoj zadeti neposredne tarče (agitacija, sovražnost) ter dolgoročne simptome (psihotična simptomatika). Biti morajo na razpolago v različnih oblikah, da se jih lažje aplicira tudi pacientom, ki so delno ali povsem odklonilni do zdravljenja. Novejši antipsihotiki izpolnjujejo večino teh zahtev.

Olanzapin so pravkar pripravili za apliciranje v dveh novih oblikah: kot hitro razgradljive tablete (raztopijo se v ustih) ter ampule s hitrim učinkovanjem. Znani so že prvi preliminarni rezultati glede varnosti in učinkovitosti intramuskularne aplikacije olanzapina pri pacientih z akutno neorgansko psihozo. Po intramuskularni aplikaciji pride do relativno hitre umiritve pacienta. V pol ure je že opaziti zaspanost, maksimalni učinek pa je dosežen že po eni uri in ostane izražen do četrte ure po aplikaciji zdravila, nakar začne učinkovanje upadati.

Kot zanimivost je predavatelj navedel, da so pri enem izmed pacientov opazili po intramuskularni aplikaciji olanzapina hiter nastop akatizije. Prišlo je namreč do naglega zmanjšanja parkinsonizma. Ta pa je prej maskiral akatizijo.

Nova priporočila za zdravljenje prve epizode shizofrenije je predstavil dr. Robin G. Mc Creadine iz Anglije.

Temelj antipsihoptične terapije naj bi bil atipični antipsihotik, kot sta olanzapin ali risperidon. Pri nemirnih pacientih svetuje dodati benzodiazepin. Če ni izboljšanja po prvem atipičnem antipsihotiku, svetuje, da preidemo na zdravljenje z drugim atipičnim antipsihotikom. V kolikor simptomatika vztraja tudi po zdravljenju z dvema antipsihotikoma v zadostnem odmerku in dovolj dolgo (4 – 6 tednov), svetujejo kot tretji antipsihotik klopazapin, ki je še vedno »standard« za zdravljenje terapevtsko rezistentnih oblik shizofrenije.

Študije potrjujejo večjo učinkovitost olanzapina v primerjavi s haloperidolom pri obravnavi različnih simptomov prve epizode shizofrenije, z olanzapinom je tudi neprimerno manj EPS. Upoštevani so bili naslednji kriteriji za prvo epizodo: da bolnik v preteklosti še ni imel nobene epizode bolezni, da aktualna epizoda traja največ 5 let ter da je starost pacienta do 45 let.

Dr. Nick Stuart-Smith iz Anglije je govoril o primerjavi olanzapina z drugimi atipičnimi antipsihotiki ter o načinih zamenjave zdravil med zdravljenjem.

V 18-tedenski študiji so pokazali podobne rezultate pri zdravljenju terapevtsko rezistentnih pacientov s shizofrenijo, tako z olanzapinom kot s klorpromazinom. Olanzapin pa je povzročal manj nevarnih ter neprijetnih stranskih učinkov. »Rezistentni pacienti« so zadostili kriterijem: zdravljenje z dvema antipsihotikoma iz različnih skupin, dovolj časa (6 tednov) in v zadostnem odmerku (ekvivalentnem 500 mg klorpromazina). V primerjalni 28-tedenski študiji z olanzapinom in risperidonom so pokazali nekatere boljše rezultate olanzapina pri zdravljenju negativnih simptomov in motenj čustvovanja ter manjši vpliv na elevacijo prolaktina, manj seksualnih disfunkcij in manjšo izraženost EPS, ob hkratni manjši uporabi antiholinergikov.

Pri zamenjavi antipsihotikov med zdravljenjem ter različnih možnih načinov prehoda na zdravljenje z olanzapinom so ugotavljali najboljše učinke takrat, kadar so prejšnji antipsihotik postopoma ukinjali ob istočasni hitri uvedbi olanzapina.

Predavatelj je tudi poudaril dolgoročno varnost olanzapina, saj povzroča signifikantno manj tardivnih diskinezij kot zdravljenje s haloperidolom.

Martin Knapp iz Anglije, strokovnjak s področja zdravstvene ekonomije, je opisal pomen atipičnih antipsihotikov za boljše kvaliteto življenja bolnikov s shizofrenijo.

V številnih novejših študijah preučujejo različne posledice bolezni in stroške zdravljenja ter tako ocenjujejo celotne stroške bolezni, ne le z vidika klinične simptomatike, pač pa tudi po osebnih, socialnih in ekonomskih vidikih.

Prvi rezultati izhajajo iz evropske podskupine sicer širše mednarodne primerjalne študije glede zdravljenja z olanzapinom in haloperidolom, ki zajema 778 pacientov iz 13 držav. Druga široka mednarodna študija primerja rezultate zdravljenja z olanzapinom in risperidonom. Zajela je 339 bolnikov.

Doslej znani rezultati kažejo, da ima zdravljenje z atipičnimi

antipsihotiki, posebno z olanzapinom, pomembne prednosti pred klasičnimi antipsihotiki: upoštevanje izboljšanje simptomatike, socialne odnose, zaposlenost, kvaliteto življenja, stopnjo hospitalizacije ter »izkoristek zdravljenja« (strošek / učinek).

Nova zdravila so sicer dražja, vendar je treba upoštevati celotne stroške in izid zdravljenja. Podatki iz raznih evropskih držav kažejo, da je cena zdravila le majhen delež celotnega stroška zdravljenja (v Franciji to znaša 5.6%, v Angliji 4%, na Nizozemskem 1.1%, v Nemčiji 5.8%). Pri uporabi atipičnih antipsihotikov je manj težav pri samem zdravljenju (manj stranskih učinkov, boljše sodelovanje) in izid zdravljenja je boljši: izboljšanje simptomatike, socialno funkcioniranje, kvaliteta življenja. V dolgoročnem smislu gre tu za nižje stroške zdravljenja, če upoštevamo, da so ti pacienti bolje zdravstveno in socialno rehabilitirani, več jih ostane zaposlenih, bolje sodelujejo pri obravnavi in stopnja ponovnih hospitalizacij je nižja. "Izkoristek zdravljenja« je torej pri uporabi atipičnih antipsihotikov večji.

Ob uvajanju atipičnih antipsihotikov se je še okrepil premik v obravnavi bolnikov s shizofrenijo: od socialnega obvladovanja k socialni reintegraciji, kar se je sicer začelo že s prvimi antipsihotiki.

Primerjalne študije zdravljenja z olanzapinom in s haloperidolom potrjujejo, da so novejša zdravila za zdravljenje, tako v akutni kot v vzdrževalni fazi, sicer dražja, vendar je izid zdravljenja (simptomatika, stranski učinki, izid socialnega funkcioniranja, stopnja zaposlenosti, kvaliteta življenja, prizadetost družine) boljši pri pacientih, zdravljenih z olanzapinom in so zato celotni stroški zdravljenja nižji kot pri haloperidolu.

Dr. Martin Dossenbach iz Dunaja je govoril o preučevanju uporabe olanzapina še za druge indikacije izven shizofrenije. Za nekatera bolezenska področja že obstajajo preliminarni rezultati.

Naredili so multicentrično 6-tedensko dvojno slepo študijo s placebom, ki je vključevala 206 pacientov, da bi ugotovili učinkovitost in varnost olanzapina pri zdravljenju psihotičnih simptomov in nemira v okviru Alzheimerjeve demence. Ugotovili so večjo učinkovitost olanzapina od placeba pri obvladovanju in zdravljenju kombinirane simptomatike: agitacije, blodnjavosti in halucinacij. Večji delež pacientov, ki so kazali

50% ali več izboljšanja simptomov, je bil v skupinah, zdravljenih s 5 mg (65.5%) ali 10 mg (57.1%) olanzapina na dan v primerjavi s pacienti, ki so dobivali placebo (35.6%). EPS se med skupinama statistično niso razlikovali.

Izpeljali so dvojno slepo 3-tedensko študijo s placebom, ki je vključevala 139 pacientov, da bi ocenili učinkovitost olanzapina za zdravljenje akutne manične epizode ter mešane ali depresivne epizode pri bipolarni bolezni.

Olanzapin je bil statistično signifikantno bolj učinkovit kot placebo pri ocenjevanju z YMRS celotno lestvico (za manično simptomatiko) ter PANSS celotno lestvico in za pozitivno simptomatiko. Statistično signifikantno je bilo več tistih, ki so reagirali na olanzapin (48.6%), kot na placebo (24.2%).

Opravili so dvojno slepo 8-tedensko študijo glede varnosti in učinkovitosti olanzapina in fluoksetina, vsakega posebej in v kombinaciji, za zdravljenje terapevtsko rezistentne depresije. Vključevala je 28 pacientov, ki so bili razdeljeni v tri skupine. Skupina, ki je bila zdravljena z olanzapinom (5-20mg/dan) in fluoksetinom (20-60mg/dan), je dosegla statistično signifikantno večje izboljšanje na MADRS-ovi celotni lestvici, kot skupina, zdravljena samo z olanzapinom, ali samo s fluoksetinom. Spremljanje stranskih učinkov, laboratorijskih preiskav in vitalnih funkcij ni pokazalo nobene škodljive interakcije med olanzapinom in fluoksetinom, ko so ju uporabljali v kombinaciji.

V zaključni razpravi so ponovno poudarili važnost izbire atipičnega antipsihotika kot prvega zdravila pri zdravljenju psihoz, kar je pomembnejše od izbora atipičnega antipsihotika, ki ga bomo uporabili.