

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika v prevenci a léčbě násilného chování a agresivity u pacientů s psychózou

prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Pavel Knytl^{1,2}, Mgr. Veronika Voráčková^{1,2}, MUDr. Anna Bravermanová^{1,2,3}, MUDr. Tomáš Melicher^{1,2,4}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta UK Praha

³1. lékařská fakulta UK Praha

⁴University of Texas Health Science Center at Houston, USA

Ačkoliv agresivní a násilné projevy nejsou pro schizofrenii a ostatní psychózy typické, psychotické onemocnění zvyšuje riziko násilného chování. Jedním z modifikovatelných rizikových faktorů násilí je adherence k medikaci. Udržovací léčba antipsychotiky zabraňuje relapsu, snižuje počet rehospitalizací a také účinně redukuje projevy násilí a agresivity. Naopak nonadherence s medikací a následný relaps potenciálně zvyšují riziko násilných a agresivních činů. Částečným řešením nonadherence jsou dlouhodobě působící injekční antipsychotika (depotní; LAI). Zkušenosti z praxe, post hoc analýzy studií a kazuistické série potvrzují, že zajištěná medikace pomocí LAI významně redukuje násilné projevy, počet incidentů a závažnou kriminalitu psychiatrických pacientů. LAI tak lze s výhodou využít i ve forenzní psychiatrii, především v soudem nařízené ochranné léčbě.

Klíčová slova: schizofrenie, násilí, agresivita, dlouhodobě působící injekční antipsychotika (LAI), adherence.

Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behavior and aggression in patients with psychosis

Although aggressive and violent behavior is not a typical manifestation of schizophrenia or other psychotic disorders, psychosis increases the risk of violence. One of the modifiable factors of violence is adherence with medication. Long-term antipsychotic treatment prevents relapse, lowers number of rehospitalizations, and also effectively reduces violent and aggressive behavior. By contrast, nonadherence with drug treatment and subsequent relapse potentially increases risk of violent and aggressive acts. Nonadherence can be addressed partially by long-acting injectable antipsychotics (LAI). Empirical evidence from clinical practice, post-hoc analyses of clinical trials, and case series suggest that secured drug treatment with LAI significantly reduces violent behavior, number of incidents, and serious criminality of psychiatric patients. Thus, LAI can be advantageous in forensic psychiatry, especially during court-ordered commitment treatment.

Key words: schizophrenia, violence, aggression, long-acting injectable antipsychotics (LAI), adherence.

Úvod

Byť se to může zdát jako triviální poznámka pod čarou, nicméně ve světě, kde jsou běžně zpochybňovány základní pravdy, není od věci připomenout, že i pro jeden z pilířů psychofarmakologie existuje přesvědčivá evidence: antipsychotika v udržovací léčbě schizofrenie

nie fungují. Stefan Leucht se spolupracovníky v meta-analýze 65 randomizovaných kontrolovaných studií s 6 493 pacienty z roku 2012 (1) potvrdili, že dlouhodobé podávání antipsychotik zabraňuje relapsu onemocnění bez ohledu na délku onemocnění, oproti placebo (vysazení medikace) redukuje počet rehospitalizací

a mj. je také efektivní v redukci projevů násilí a agresivity.

Akutní (ale i perzistentní) neklid, agitovanost anebo projevy agresivity a násilí mohou být doprovodnými příznaky celé řady psychiatrických poruch včetně schizofrenie, bipolární poruchy, demence a dalších. Agitovanost je nadměrná

verbální anebo pohybová aktivita, iritabilita, zvýšená reaktivita na vnitřní nebo zevní stimuly, která se může vystupňovat do agrese, verbální či fyzické vůči věcem nebo lidem. Násilí je definováno jako fyzická agrese vůči ostatním lidem (2). V mnoha případech jsou to až právě tyto symptomy, které přivádějí nemocného k lékaři nebo k hospitalizaci a vyžadují terapeutickou intervenci. Včasný zásah u agitovaného nemocného může předejít vystupňování k agresivním a násilným projevům. Léčba akutní i dlouhodobé agresivity spočívá v kombinaci farmakoterapie a nefarmakologických intervencí, včetně aplikace omezovacích prostředků (2, 3).

Schizofrenie a násilné chování

Přestože mezi širokou veřejností panují předsudky a obavy z násilných projevů psychiatrických pacientů a každý takový akt je pak následně široce medializován, agitovanost a agresivita nejsou pro duševní poruchy typické. Na druhou stranu je ale třeba připustit skutečnost, že oproti zdravé populaci jsou schizofrenie a jiné psychotické poruchy spojeny s vyšším rizikem násilného chování, jak o tom svědčí např. systematické přehledy a meta-analýzy (4–6). Data jsou však velmi heterogenní, pravděpodobnost (poměr šancí, odds-ratio; OR), že se jedinec s psychózou ve srovnání se zdravými jedinci dopustí násilí na druhém (včetně vraždy) nebo násilného trestného činu se ve studiích značně liší, u mužů je OR mezi 1–7, u žen mezi 4–29 (4). Významným faktorem přispívajícím k této heterogenitě je abúzus návykových látek. Nález z jednotlivých studií jsou konzistentně podpořeny epidemiologickými daty a populačními studiemi.

Ve švédské kohortě 24 297 pacientů se schizofrenií a příbuznými poruchami sledovaných mezi lety 1972 a 2009 byl mj. zaznamenán i výskyt násilných projevů, měřený podle počtu usvědčení z násilného trestného činu (7). Ten byl definován jako vražda, život ohrožující napadení, loupežné přepadení, zhářství, sexuální trestný čin, vyhrožování nebo zastrasování. Pacienti byli porovnáváni podle věku a pohlaví s ostatní

populací (N = 485 940) a svými zdravými sourozenci (N = 26 357). Do pěti let od prvního stanovení diagnózy psychotického onemocnění bylo celkem 10,7 % mužů a 2,7 % žen pacientů usvědčeno z násilného trestného činu. Vyšší pravděpodobnost, že se psychotický pacient dopustí násilného trestného činu (poměr šancí, OR) byla u mužů ve srovnání s ostatní populací 6,6 (95 % CI 6,3–6,9), oproti zdravým sourozencům 3,8 (95 % CI 3,5–4,2) a u žen vůči populaci 14,9 (95 % CI 13,2–16,8), vůči sourozencům 6,7 (95 % CI 5,4–8,3).

Antipsychotika v redukci násilí

Jedním z mála modifikovatelných rizikových faktorů násilí u pacientů, tzn. těch, které lze ovlivnit a tím preventivně zabránit patologickým jevům, je adherence k antipsychotické medikaci. To potvrdila meta-analýza 110 studií s celkem 45 533 psychotickými pacienty, z nichž 18,5 % jich bylo agresivních (8). Jediné ovlivnitelné faktory léčby, které měly souvislost s násilným chováním, byly nespolečné při psychoterapii a nonadherence. Lepší a delší spolupráce s podpůrnými programy a předepsanou antipsychotickou medikací také dokáže redukovat recidivu násilných činů u psychotických pacientů v soudně nařízené ochranné léčbě (9). Pozitivní vztah mezi nonadherencí a vyšší mírou hostility byl zaznamenán v řadě studií, u pacientů s chronickým průběhem i s první epizodou schizofrenie, jak ukazují například kombinovaná data ze studií CATIE a EUFEST (10).

Efekt psychofarmak na redukci násilné kriminality psychiatrických pacientů dobře dokumentuje další populační studie ze Švédska, která zkoumala souvislost mezi předepsanou medikací a trestnou činností v letech 2006–2009 (11). V celonárodním registru bylo identifikováno celkem 82 647 pacientů, kterým byla předepsána buď antipsychotika, nebo stabilizátory nálady a byly zaznamenány jejich závažné kriminální činy, definovány stejně jako v předchozí epidemiologické studii (7). Při srovnání s obdobím, kdy pacienti byli bez medikace, se ukázalo, že užívání antipsychotik

redukovalo kriminalitu o 45 % (hazard ratio [HR] 0,55; 95% CI 0,47–0,64) a užívání stabilizátorů nálady o 24 % (HR 0,76; 0,62–0,93). Za zmínku stojí skutečnost, že zatímco antipsychotika byla účinná u všech typů psychotických poruch, stabilizátory nálady dokázaly snížit trestnou činnost pouze u pacientů s bipolární poruchou. Čím vyšší byla dávka antipsychotika, tím byl větší účinek. Signifikantní efekt prokázaly rovněž jejich depotní formy, při kontrole na konkomitantní perorální medikaci redukovaly závažné trestné činy o 40 %.

Nonadherence, relaps a násilí

Všechny benefity antipsychotik jsou oslabovány, anebo přímo anulovány zásadním problémem dlouhodobé léčby schizofrenie, kterou je nízká adherence nebo nonadherence k medikaci. Podle různých zdrojů je přibližně 40–50 % pacientů se schizofrenií nonadherentních a 50–55 % hospitalizací lze přičíst na vrub nonadherenci (12). Relaps v důsledku vysazení medikace ztěžuje následnou terapeutickou odpověď, zhoršuje průběh a prognózu onemocnění, má významné negativní důsledky jak pro pacienta, tak i pro jeho blízké a celý systém zdravotní a sociální péče (13). Kauzální souvislost s přerušením/vysazením medikace a následným relapsem je nepřehlédnutelná. Platí to i v případě prvních epizod, studie ukazují, že po dosažení remise a po následném vysazení medikace činí riziko relapsu do jednoho roku přibližně 80 % a do dvou let 95 % (14). Překvapující je skutečnost, že přitom nezáleží ani na délce předchozí remise, pravděpodobnost relapsu je stejně vysoká, ať už byli pacienti bez příznaků tři měsíce nebo dva roky.

Jedním z málo zmiňovaných důsledků nonadherence a následného relapsu je zvýšená incidence násilných a agresivních aktů. V naturalistické prospektivní observační studii v USA bylo celkem 1 906 pacientů s diagnózou schizofrenie nebo schizoaфекtivní poruchy sledováno po dobu 3 let (15). Adherence k medikaci byla hodnocena pomocí dotazníků a údajů o preskripci. Na počátku bylo 376 pacientů označeno jako

nonadherentní a 1 530 jako adherentní, tento status se v průběhu studie významně neměnil, zůstal stejný u 77,3 % pacientů. Srovnání pacientů užívajících a neužívajících medikaci ukázalo signifikantní rozdíly funkčních výsledků. Pacienti, kteří byli nonadherentní v prvním roce studie, byli častěji v následujících dvou letech rehospitalizováni, častěji využívali akutní psychiatrické služby, zneužívali návykové látky a měli 2,2× větší pravděpodobnost, že budou zatčeni a 1,8× vyšší šanci, že se stanou oběťmi trestného činu než pacienti adherentní. Nonadherentní skupina měla vyšší počet zatčení již před vstupem do studie a ti, kteří měli předchozí záznam o zatčení, byli během následného sledování také častěji znovu zatčeni. Nicméně nonadherentní pacienti měli větší pravděpodobnost zatčení než pacienti užívající medikaci, a to bez ohledu na předchozí kriminální anamnézu.

Možnosti LAI v redukci a prevenci násilného chování

Podle všeobecně sdílených předpokladů by řešením problémů s nonadherencí měla být dlouhodobě působící injekční antipsychotika (long-acting injectable antipsychotics; LAI), též označovaná jako „depotní“ (12). Skutečný benefit LAI v redukci relapsů oproti perorální medikaci se projevuje zejména v naturalistických observačních studiích, retrospektivních i prospektivních, ve kterých jsou významně účinnější v redukci relapsů, rehospitalizací a vysazení medikace z jakékoliv příčiny (16). Nižší pravděpodobnost vysazení medikace a menší riziko rehospitalizace při léčbě LAI prokázala i populační studie z Finska s 2 588 pacienty s první epizodou schizofrenie (17). V párovém srovnání byly stejné účinné látky (perfenazin, haloperidol, risperidon) účinnější při podání ve formě dlouhodobě působících injekcí než v tabletové formě.

Díky porozumění souvislostem mezi nonadherencí, relapsem a násilným chováním se logicky nabízí možnost využít LAI v redukci a zejména prevenci násilného chování a agresivních projevů pacientů s psychotickým onemocněním. Zatím nejsou v této indikaci žádné kontrolované studie, k dispozici máme jen limitované informace z retrospektivních a post-hoc analýz a kazuistických sérií.

Obraz reálné praxe při potřebě zajištění rizikových pacientů poskytují retrospektivní data z Norska, přehled farmakoterapie, na které

byli mezi lety 1987–2000 propouštěni pacienti s schizofrenií z psychiatrického oddělení s maximální ostrahou v Trondheimu (18). Soubor tvořilo 81 pacientů (průměrný věk 30 let, pouze 1 žena), kteří tam byli nedobrovolně umístěni protože byli natolik nebezpeční nebo násilní, že je nebylo možno umístit do jiných psychiatrických zařízení. Medián délky pobytu byl 4,5 měsíce, při propuštění jich 95 % užívalo antipsychotickou medikaci, 76 % v monoterapii, 20 % mělo kombinaci antipsychotik. Nejčastější formou medikace, se kterou pacienti odcházeli, byly LAI (66 % pacientů), konkrétně zuclopenthixol dekanoát (43 %) a perfenazin dekanoát (17 %); tento trend se v průběhu let neměnil. Také ve srovnání antipsychotické terapie 91 pacientů z vídeňské univerzitní kliniky a souboru 116 pacientů z rakouského forenzního zařízení byl významný rozdíl v aplikaci LAI, kterými bylo léčeno 5,5 % pacientů na všeobecné klinice (všichni dostávali risperidon LAI) vs. 87,9 % forenzních pacientů, kteří se dopustili trestného činu a kteří dostávali LAI (haloperidol 39,4 %, flupenthixol 14,4 %, zuclopenthixol 6,8 %, risperidon 27,3 %) (19).

V otevřené prospektivní studii ve Španělsku se autoři pokusili porovnat adherenci k perorálnímu a depotnímu zuclopenthixolu a následný vliv na redukci násilného chování (20). Celkem 46 pacientů se schizofrenií, kteří měli v minulém roce alespoň jednu epizodu násilného chování, bylo randomizováno k roční léčbě buď tabletami, nebo LAI zuclopenthixolu. Studie byla negativní, neboť většina pacientů v obou skupinách během ročního sledování neměla žádný násilný incident. Nicméně mezi pacienty, kteří měli alespoň jeden násilný akt, ti, kteří byli léčeni LAI, měli signifikantně méně takových epizod. Pacienti na LAI byli také více adherentní.

Jiným způsobem jak se podívat na účinnost medikace na specifické domény psychopatie, jsou post-hoc analýzy velkých randomizovaných kontrolovaných studií. První takovou analýzou zaměřenou na vliv LAI na agitovanost a hostilitu, je práce Leslie Citromea (21). Aripiprazol lauroxil je nová forma LAI aripiprazolu, která se liší od původního u nás dostupného LAI aripiprazolu monohydrátu. Pacienti s akutní exacerbací nebo relapsem schizofrenie byli randomizováni buď k LAI aripiprazolu lauroxilu 441 mg (N = 207), 882 mg (N = 208), nebo placebo (N = 207). V této analýze byl sledován

specifický efekt na položku hostility škály PANSS, přičemž byl kontrolován účinek na pozitivní příznaky, somnolenci a akatizii a dále efekt na faktor excitovanosti extrahovaný ze škály PANSS (položky excitovanost, hostilita, tenze, nespoupráve, nedostatečná kontrola impulzů) a na doménu rušivé a agresivní chování Škály osobní a sociální výkonnosti (PSP). Specifickou účinnost na příznaky hostility prokázala dávka 882 mg LAI aripiprazolu lauroxilu (441 mg nevýznamně): u pacientů, kteří při vstupu skórovali alespoň minimální závažnost na položce hostility (skór 1), bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení oproti placebo ($p < 0,05$). Obě dávky LAI pak byly statisticky významně účinnější než placebo ve zlepšení faktoru excitovanosti ($p < 0,001$), přičemž vyšší dávka měla větší klinický efekt. Obdobně aripiprazol LAI signifikantně zlepšil doménu rušivého a agresivního chování PSP.

V britské kazuistické sérii s 8 pacienty z oddělení s maximálním dohledem, kam jsou umísťováni nejrizikovější pachatelé se závažnou duševní poruchou, nejčastěji schizofrenií, byl retrospektivně vyhodnocován terapeutický efekt olanzapinu pamoátu na násilné projevy (22). Délka léčby byla velmi variabilní, od 7 týdnů po více než 2 roky. U šesti pacientů z osmi došlo ke klinickému zlepšení, které se odrazilo rovněž v redukci násilného chování a počtu incidentů, u třech bylo toto zlepšení velmi významné; čtyři ze šesti respondentů strávili významně méně času v izolaci. Zhoršení metabolických parametrů (BMI, glykemie) bylo pozorováno u 4 pacientů.

Obdobná retrospektivní kazuistická série pochází z Austrálie, z psychiatrické forenzní komunitní služby, která pečuje o duševně nemocné pacienty (převážně se schizofrenií) s anamnézou závažného násilí, s vysokým rizikem recidivy (23). Celkem 9 pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou (všichni muži, průměrný věk 34 let, 6 s komorbidní antisociální poruchou osobnosti, 8 s abúzem drog, 6 farmakorezistentních) bylo léčeno olanzapinem pamoátem minimálně 12 měsíců. Výsledky ukázaly signifikantní zlepšení psychotických symptomů ($p = 0,008$), s celkovou redukcí násilných projevů a redukcí dnů hospitalizace ($p = 0,018$) a uvěznění ($p = 0,043$). U dvou pacientů se vyskytly celkem tři případy postinjekčního syndromu, jiné závažné události nebyly zaznamenány.

Závěr

Teoretická východiska argumentující pro použití LAI u násilných a agresivních pacientů podporují praktické zkušenosti, post hoc analýzy a kazuistická sdělení. Zajištěná aplikace antipsychotické medikace významně redukuje násilné

projevy, počet incidentů a snižuje závažnou kriminalitu psychiatrických pacientů. Logicky se tak nabízí větší využití dlouhodobě působících injekčních antipsychotik ve forenzní psychiatrii, především v soudně nařízené ochranné léčbě. Vyjmutí atypických LAI z preskripčních limitů zdra-

votních pojišťoven nejprve pro ochrannou léčbu a nyní v nové úhradové vyhlášce i pro ostatní pacienty je příležitostí jak zlepšit péči o jinak velmi problematickou populaci pacientů.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty AZV ČR 15-28998A a MŠMT NPU4NUDZ: LO1611.

LITERATURA

1. 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(9831): 2063–2071.
2. Látalová K. Agresivita v psychiatrii. Praha: Grada 2013: 240 s.
3. Vevera J. Pacienti s násilným chováním. In: Papežová a kol. Naléhavé stavy v psychiatrii. Praha: Maxdorf 2014: 48–62.
4. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009; 6(8): e1000120.
5. Large MM, Nielssen O. Violence in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2011; 125(2–3): 209–220.
6. Iozzino L, Ferrari C, Large M, Nielssen O, de Girolamo G. Prevalence and risk factors of violence by psychiatric acute inpatients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128536.
7. Fazel S, Wolf A, Palm C, Lichtenstein P. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry* 2014; 1(1): 44–54.
8. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* 2013; 8(2): e55942.
9. Swanson JW, Swartz MS, Borum R, Hiday VA, Wagner HR, Burns BJ. Involuntary out-patient commitment and reduction of violent behaviour in persons with severe mental illness. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 324–331.
10. Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. *Eur Psychiatry* 2016; 31: 13–19.
11. Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet* 2014; 384(9949): 1206–1214.
12. Mohr P, Volavka J. Adherence a depotní antipsychotika v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie* 2011; 15(2): 104–112.
13. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014; 5: 43–62.
14. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 50.
15. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(3): 453–460.
16. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 568–575.
17. 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: 603–609.
18. Renkel S, Rasmussen K. Antipsychotic medication and length of stay at a psychiatric maximum-security unit in Norway (1987-2000). *Nord J Psychiatry* 2006; 60(2): 132–136.
19. Stompe T, Schanda H. Psychopharmakotherapie der Schizophrenie in der forensischen und in der Allgemeinpsychiatrie. *Neuropsychiatr* 2011; 25(2): 75–84.
20. Arango C, Bombin I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry* 2006; 21(1): 34–40.
21. Citrome L, Du Y, Risinger R, Stankovic S, Claxton A, Zummo J, Bose A, Silverman BL, Ehrlich EW. Effect of aripiprazole lauroxil on agitation and hostility in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31(2): 69–75.
22. Baruch N, Das M, Sharda A, Basu A, Bajorek T, Ross CC, Sengupta S, Larkin F, Young S. An evaluation of the use of olanzapine pamoate depot injection in seriously violent men with schizophrenia in a UK high-security hospital. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4(5): 186–192.
23. Kasinathan J, Sharp G, Barker A. Evaluation of olanzapine pamoate depot in seriously violent males with schizophrenia in the community. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6(5): 301–307.