

Klozapin v léčbě bipolární afektivní poruchy

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN v LF UP v Olomouci

Rostoucí počet prací ukazuje, že klozapin je užitečný v terapii poruch nálady s psychotickými příznaky i bez nich, a zejména při léčbě rezistentní bipolární poruchy. Bylo zjištěno, že použití klozapinu u bipolární poruchy je významně spojeno se snížením počtu psychiatrických hospitalizací, redukcí přidatných psychofarmak a menším čerpáním zdravotní péče z důvodu sebepoškození nebo předávkování. Je vysoce pravděpodobné, že klozapin má silné náladu stabilizující účinky. Klozapin má, více než ostatní antipsychotika, zvláštní „antiagresivní efekt“ a má i sedativní účinky. Antiagresivní dopad klozapinu je zprostředkovan více cestami. Rychlý náladu stabilizující účinek klozapinu je rychlý a může souviset s jeho antiagresivním efektem. Kromě toho antiagresivní výhody klozapinu přetrvávají ještě měsíce po akutní fázi léčby.

Klíčová slova: bipolární porucha, léčba, klozapin, stabilizátory nálady, antipsychotika.

Clozapine in the treatment of bipolar disorder

The growing number of studies shows that clozapine is useful in the treatment of mood disorders either with psychotic symptoms or without psychotic symptoms, and especially in the treatment of resistant bipolar disorder. It has been found that the use of clozapine in bipolar disorder is significantly associated with a reduced number of psychiatric hospitalization reduction additives psychotropics and minor pumping health care due to self-harming or overdose. It is highly likely that clozapine has strong mood stabilizing effects. Clozapine has more than other antipsychotics, specific “anti-aggressive effect” and has sedative effects also. Antiaggressive effect of clozapine is mediated by multiple paths. The rapid mood stabilizing effect of clozapine is fast, and may be related to its antiaggressive effect. In addition, anti-aggressive advantages clozapine continue yet months after the acute phase of treatment.

Key words: bipolar disorder, treatment, clozapine, mood stabilisers, antipsychotics.

Úvod

Bipolární afektivní porucha (BAP) je chronické, epizodické a vysilující onemocnění, jehož celoživotní prevalence se odhaduje na více než 2,0%, včetně obou typů I (s mánií) a II (s hypománií) (1, 2). Bipolární afektivní porucha je spojena s opakujícími se epizodami mánie, hypománie, deprese, smíšenými stavy, které všechny mohou být doprovázeny psychotickými příznaky a komorbidní úzkostnou symptomatologií. Bipolární afektivní porucha je spojena s vysokým rizikem závažného funkčního poškození, zneužíváním návykových látek, zvýšenou sebevražedností a nehodovostí. Navzdory využívání dostupných farmakologických a psychosociálních přístupů je BAP spojena se zvýšenou úmrtností v důsledku tělesných onemocnění (1, 3).

Zvláště strastiplné jsou depresivní epizody, které často vzdorují léčbě a u téměř čtvrtiny pacientů tvoří významnou reziduální morbiditu (4).

Konsezuální závěry a doporučení odborníků hájí v léčbě bipolárních pacientů, pokud je to možné, monoterapii. Přidatná léčba ke stabilizátorům nálady je indikována při slabé klinické odezvě v akutní i v udržovací léčbě. Neuspokojivé odpovědi na dostupné způsoby léčby jsou poměrně časté, a to zejména u bipolární deprese. Pravidlem bývá empirické použití různých, do značné míry nevyzkoušených kombinací léčiv (5).

Antipsychotika v léčbě BAP

Prakticky všechny skupiny antipsychotik mají silnou a rychlou účinnost v akutní léčbě mánie.

Pokud jde o dlouhodobou BAP, jsou v současné době upřednostňována antipsychotika „druhé generace“ nebo „atypické látky“ (s relativně nízkým rizikem nežádoucích neurologických účinků), a to zejména vzhledem k účinnosti některých z nich v akutní léčbě bipolární deprese, stejně jako vzhledem k důkazům o dlouhodobých náladu stabilizujících účincích (6).

Klozapin je atypické antipsychotikum a má vyšší účinnost než jiná antipsychotika, což bylo potvrzeno ve studiích léčby schizofrenie (7). Značný počet údajů dokládá užitečnost klozapinu i při léčbě poruch nálady, kde jsou zároveň přítomny psychotické příznaky (8, 9), a zejména v léčbě rezistentní BAP (10). Použití klozapinu v léčbě BAP je spojeno se snížením počtu psy-

chiatrických hospitalizací, přídatných psychofarmak a spotřeby lékařské péče v důsledku sebepoškození (11), což naznačuje, že klopabin má silné náladu stabilizující vlastnosti.

Na rozdíl od jiných atypických antipsychotik (např. aripiprazol, olanzapin, quetiapin) nemá klopabin schválení regulačních orgánů pro použití v žádné fázi bipolární poruchy. Nicméně je k dispozici evidence o jeho účinnosti v léčbě refrakterní mánie, ať už s psychotickými příznaky nebo bez nich. Tato účinnost byla sledována jednak při jeho samostatném podávání nebo jako adjuvantní léčba ke standardním stabilizátorům nálady, jako je lithium nebo antikonvulziva (12). Profil benefitů a rizik klopabinu v dlouhodobé léčbě BAP je vždy určen úvaze. Zohledňuje se možnost vzniku agranulocytózy, myokarditidy, neprůchodnosti střev, snížení prahu pro epileptické záchvaty a další potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky. Na druhé straně jsou ke zvážení u bipolárních pacientů potenciální antisuicidální účinky, tak jako byly pozorovány u pacientů se schizofrenií (13, 14). Klopabin také snižuje komorbidní abúzus alkoholu a jiných psychoaktivních látek, což by mělo být u bipolárních pacientů také zhodnoceno (15).

Klopabin u farmakorezistentní bipolární poruchy

V minulém roce byl zveřejněn systematický přehled randomizovaných kontrolovaných studií, otevřených prospektivních a retrospektivních studií s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost klopabinu v léčbě rezistentní BAP (10). Léčebnou intervencí byl buď klopabin v monoterapii, nebo klopabin v kombinaci s jinými léky. Sledována byla účinnost a nežádoucí účinky.

Zařazeno bylo patnáct studií s celkovým počtem 1 044 pacientů. Monoterapie klopabinem nebo klopabinem v kombinaci s jinými léky byla u farmakorezistentní BAP spojena se signifikantním zlepšením příznaků mánie, deprese, rychlého cyklování i psychotických příznaků. Významný počet pacientů dosáhl remise onemocnění nebo alespoň uspokojivé response. Významně se snížila délka a počet hospitalizací, snížila se nutnost souběžně podávaných psychofarmak, snížily se počty hospitalizací v důsledku úmyslného sebepoškození předávkováním. Zároveň došlo ke snížení výskytu sebevražedných myšlenek,

agresivního chování, zlepšilo se sociální fungování. Kromě toho, ve srovnání s publikovanými údaji u pacientů se schizofrenií, pacienti s farmakorezistentní formou BAP ukázali větší klinické zlepšení při dlouhodobém sledování. Nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky byly: sedace (12 %), zácpa (5,0 %), sialorrhea (5,2 %), zvýšení tělesné hmotnosti (4 %) a bolest (2 %). Tyto příznaky si ale obvykle nevyžádaly vysazení klopabinu. Procenta závažných nežádoucích účinků, jako je leukopenie (2 %), agranulocytóza (0,3 %), a záchvaty (0,5 %), byla nižší než ta, která se udávají v publikované literatuře o schizofrenii (10). Celkově se zdá, že klopabin může být u farmakorezistentní BAP efektivní a relativně bezpečnou volbou.

Doporučené postupy psychiatrické péče IV, publikované Českou psychiatrickou společností (16), uvádějí použití klopabinu jako finální možnosti v akutní léčbě rezistentní manické nebo smíšené epizody i jako finální možnost v udržovací léčbě, jak v případech převahy manických, tak v případech převahy depresivních epizod.

Rychlá titrace klopabinu v léčbu rezistentní bipolární mánie

Léčba klopabinem se obvykle zahajuje při hospitalizaci. Je doporučena pomalá titrace, dávky obvykle začínají na 12,5–25 mg/den, během prvního týdne je dosaženo dávky 25 mg/den, poté se 2–3týdenních intervalech dávka zvyšuje o dalších 25 až 50 mg, dokud není dosaženo dávky cílové (12). Pomalá titrace snižuje riziko epileptických záchvatů a hypotenze. Případná sedace a hypotenze jsou závislé na dávce a jejich výskyt je vysoce individuální. Kromě toho, záchvaty jsou častější během počátečního období podávání klopabinu (13). Dlouhá titrace klopabinu může zpozdit nástup klinického účinku a prodloužit délku pobytu v nemocnici, což není výhodné. Povzbudivé je, že u pacientů se schizofrenií může být rychlá titrace klopabinu účinná a bezpečná (17). Zrychlená titrační strategie byla studována i u pacientů s rezistentní BAP a výsledky jsou nadějně (18), nicméně mechanismus účinku v případě BAP není objasněn.

Série čtyř kazuitik popsala ultra-rychlou titraci klopabinu u pacientů s farmakorezistentní psychotickou mánií (19). Tyto kazuitiky naznačují, že rychlá titrace klopabinu může být bezpečná, poskytovat přiměřenou a rychlou kont-

rolu symptomů a zkrácení doby trvání pobytu v nemocnici i u bipolárních pacientů. U žádného s popsanych případů se neobjevily život ohrožující nežádoucí účinky, jako je neutropenie, myokarditida, neuroleptický maligní syndrom nebo delirium.

Klopabin má profil vedlejších účinků, který je důvodem k obavám. Kromě toho byly pozorovány výrazné interindividuální rozdíly plazmatických hladin u jedinců se stejnými dávkami (8–45násobný rozdíl) (20), které mohou komplikovat predikci závažnosti vedlejších účinků. U každého pacienta by měl být potenciál pro zvýšené riziko ortostatické hypotenze a záchvatů v průběhu rychlé titrace považován za zcela reálný. Schulte a kolegové (21) hlásili několik pacientů se schizofrenií, kteří netolerovali klopabin navzdory obvyklému, obezřetnému titračnímu schématu; pozorovali těžkou ortostatickou hypotenzi, kolapsy, útlum, i závratě na dávkách 6,25–25 mg.

Podle většiny případových studií jsou záchvaty indukované klopabinem častější při dávkách vyšších než 600 mg/den (22). Na druhé straně systematický přehled z roku 2011 (23) vztah mezi dávkou a výskytem záchvatů nenalezl. Vysvětlením může být skutečnost, že frekvence záchvatů spíše souvisí s plazmatickou hladinou léku, která je již po podání první dávky klopabinu velmi individuální (20, 24). Platí, že klopabin se řadí k antipsychotikům, u kterých by terapeutické monitorování hladin vedlo k optimalizaci léčby (25). Záchvaty jsou častější během počáteční fáze, proto se doporučuje pomalá titrace, takže výhody rychlé titrace by měly vyvážit vyšší riziko. Je zřejmé, že pro pacienty s preexistujícími záchvaty nebo jinými neurologickými poruchami není rychlá titrace klopabinu vhodná.

Mezi život ohrožující nežádoucí účinky klopabinu související s rychlejší titrací patří myokarditida. Nicméně myokarditida není považována za stav související s dávkou, jak bylo pozorováno (100–450 mg/den) (21) a (50–750 mg/den) (26).

Autoři série kazuitik (27) uzavírají, že rychlá titrace klopabinu je možná po počátečním zkušební dávce 25 mg, pokud je dobře snášena. Vhodnější je zejména u mladých pacientů s nálehou potřebou ovlivnění psychopatologie. Rychlé titrační schéma je možné zejména u hospitalizovaných pacientů s těžkou agitovanou mánií s psychotickými příznaky, která vyžaduje fyzické omezení a izolaci a která nedostatečně reaguje na podávání vysokých dávek antipsy-

chotik, nebo u pacientů, u kterých není možné provést ECT. Autoři doporučují provést klinické kontrolované studie.

Klozapin a agresivita

V léčbě bipolárních pacientů, zejména v manických fázích, hrají významnou roli farmakologické i nefarmakologické intervence, které snižují nutnost omezovacích prostředků. Systematický přehled z roku 2012 uvádí, že klozapin má „zvláštní antiagresivní efekt“, obecně větší než ostatní antipsychotika (28). Přestože počáteční útlum související s titrací může mít vliv na akutní snížení agresivity, u většiny pacientů došlo k ústupu manické symptomatologie bez doprovodné sedace. Proto je možné, že je rychlý náladu stabilizující účinek klozapinu spojen s jeho účinkem antiagresivním. Klozapin zřejmě může uplatnit své antiagresivní účinky buď primárně svým: antiagresivním efektem,

nebo sekundárně: rychlým snížením psychotické symptomatologie, případně sedací (29). Je nutné podotknout, že antiagresivní výhody klozapinu přetrvávají měsíce po titrační fázi (30).

Klozapin a bipolární deprese

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vydal v roce 2014 aktualizovaná vodítka pro vyhodnocování a léčbu bipolární poruchy (31). Tato vodítka doporučují pro léčbu první volby u středně těžké a těžké bipolární deprese kombinaci olanzapinu a fluoxetinu, s dodatkem, že tato kombinace je vhodná pro „lepší prevenci“ před případnou mání, hypománií a rychlým cyklováním. Následná *kvalitativní rešerše* (32) provedla přezkoumání důkazů, na jejichž základě NICE vodítka vytvořila. Autoři rešerše doporučení NICE potvrdili, s poukazem, že i jiná atypická antipsychotika, jako jsou aripiprazol, asenapin, lurasidon, ziprasidon a klo-

zapin, mohou mít v léčbě bipolární deprese klinický přínos.

Závěr

Klozapin má vyšší účinnost než jiná antipsychotika, což bylo potvrzeno ve studiích léčby schizofrenie. Klozapin může být užitečný při léčbě poruch nálady s psychotickými příznaky i bez nich. S výhodou může být použit v léčbě rezistentní BAP. Použití klozapinu v léčbě BAP je spojeno se snížením počtu psychiatrických hospitalizací, a snížením přídatných psychofarmak. Klozapin snižuje spotřebou lékařské péče v důsledku sebepoškození předávkováním, což naznačuje, že má silné náladu stabilizující vlastnosti. Byly zaznamenány dobré klinické zkušenosti s rychlou titrací klozapinu u agitované mánie a u farmakorezistentních forem BAP. V případech, že farmaka první linií při léčbě BAP nepřinášejí kýžený efekt, nabízí se možnost využití klozapinu.

LITERATURA

- Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64(5): 543–552.
- Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Gebre-Medhin P, Imaz H, GonzAlez-Pinto A, Perez, et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. Bipolar Disord 2010; 12(3): 264–270.
- Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. Harv. Rev. Psychiatry. 2010; 18(3): 143–157.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, Yatham L, Grunze H, Blier P, Moeller HJ, Kasper S. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Oct 11. pii: pyw072. doi: 10.1093/ijnp/pyw072.
- Pillarella JI, Higashi A, Alexander GC, Conti R. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998–2009. Psychiatr Serv. 2012; 63(1): 83–86.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 1999; 156: 990–999.
- McElroy S, Dessain E, Pope H, Jr, Cole J, Keck P, Jr, Frankenberg F, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 1991; 52: 411–414.
- Banov MD, Zarate CA, Jr, Tohen M, Scialabba D, Wines JD, Jr, Kolbrener M, Kim JW, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. J. Clin. Psychiatry 1994; 55(7): 295–300.
- Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review Bipolar Disord. 2015; 17(3): 235–247.
- Nielsen J, Kane J, Correll C. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. Bipolar Disord 2012; 14: 863–869.
- Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(3): 461–467.
- Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, et al. S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 2003; 60(1): 82–91.
- Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr. Res. 2005; 73(2–3): 139–145.
- Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. Bipolar Disord. 2006; 8(6): 677–685.
- Doubek P, Praško J, Masopust J. Bipolární afektivní porucha in Doporučené postupy psychiatrické péče, Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014; 83–96.
- Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll C, Kane J, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2014b; 130: 25–29.
- Ifteni P, Correll C, Nielsen J, Burtea V, Kane J, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. J Affect Disord 2014a; 166: 168–172.
- Aksoy Poyraz C, Turan Ş, Demirel ÖF, Usta Sağlam NG, Yıldız N, Duran A. Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. Ther Adv Psychopharmacol. 2015; 5(4): 237–242.
- Stark A, Scott J. A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. Aust N Z J Psychiatry 2012; 46: 816–825.
- Schulte PF, van Dijk D, Cohen D, Bogers J, Bakker B. Comment on 'effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia'. Acta Psychiatr Scand 2014; 130(1): 69–70.
- Lee K, Finley P, Alldredge B. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. Expert Opin Drug Saf 2003; 2: 233–247.
- Varma S, Bishara D, Besag F, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. Ther Adv Psychopharmacol 2011; 1: 47–66.
- Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine role of therapeutic drug monitoring. J Psychiatr Pract 2005; 11: 289–301.
- Češková E. Zlepší monitorování krevních hladin adheřenci a efekt léčby u schizofrenie? Psychiatr. prax; 2011; 12(4): 167–169.
- Merrill D, Dec G, Goff D. Adverse cardiac effects associated with clozapine. J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 32–41.
- Haas S, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003. Drug Saf 2007; 30: 47–57.
- Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15: 1351–1371.
- Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. Int J Clin Pract 2008; 62: 1237–1245.
- Chengappa K, Vasile J, Levine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. Schizophr Res 2002; 53: 1–6.
- Bipolar disorder: assessment and management. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185> [online]. [cit. 2016-11-20].
- Poo SX, Agius M. Atypical Anti-Psychotics in Adult Bipolar Disorder: Current Evidence and Updates in the NICE guidelines. Psychiatr Danub. 2014; 26(Suppl 1): 322–1329.