Volba farmakoterapie u nemocných se schizofrenií a abúzem návykových látek

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3,4}, PharmDr. Lenka Sušilová⁵, MUDr. Libor Ustohal, Ph.D.^{1,2}

¹CEITEC MU, Brno

²Psychiatrická klinika LF a MU FN Brno

³KNP LF Univerzity Ostrava,

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

⁵Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno

Abúzus a/nebo závislost na návykových látkách je nejčastější komorbidita u schizofrenie. Je spojena s častějšími a delšími hospitalizacemi a ostatními indikátory špatné prognózy. Je také charakterizována vysokou nonadherencí a častými somatickými chorobami. Léčba schizofrenní poruchy s abúzem (duální diagnóza) je spojena s vyšším rizikem farmakokinetických i farmakodynamických interakcí. Základem léčby zůstávají antipsychotika, z nichž hlavně klozapin může snížit bažení a příjem návykové látky. Přes častý výskyt a klinické konsekvence máme k dispozici velmi málo kontrolovaných studií a zvláště v dlouhodobé léčbě zůstává tato komorbidita opomíjena.

Klíčová slova: abúzus/závislost, schizofrenie, duální diagnóza, léčba.

Choice of pharmacotherapy in patient s with schizophrenia and co-occurring substance use

Substance use disorder is the most frequent comorbidity in patients suffering from schizophrenia. It is associated with more frequent and longer hospitalizations and others indicators of a poor outcome. Further, schizophrenia with comorbid substance use disorder (dual diagnosis) is characterized by a high non-adherence and frequent somatic diseases. The main treatment is represented by antipsychotics. Especially clozapine may decrease the craving and amount of the abused substance. In spite of the high frequency and clinical consequences we have at our disposal very few controlled studies and particularly in the long-term treatment of schizophrenia a co-occurring substance use is neglected.

Key words: substance disorder, schizophrenia, dual diagnosis, treatment.

Abúzus a/nebo závislost na návykových látkách je nejčastější komorbidita u schizofrenie, bývá označována jako duální diagnóza. Její prevalence je udávána 15–65 % v závislosti na typu látky. Mimo legálních látek (tabák a alkohol) je kanabis nejčastěji zneužívanou látkou, která se dostala do středu pozornosti jako možný rizikový faktor pro rozvoj schizofrenie (1).

Na rozdíl od USA a západní Evropy, kde se komorbidní abúzus návykových látek u nemocných se schizofrenií pohyboval v rozmezí 40–60%, byl výskyt u nás nižší. Pražští autoři zjistili u hospitalizovaných v letech 1949–1989 duální diagnózu 2–7% (2, 3). Jako možný důvod této disproporce je

udáván dobrý přístup k lékařské péči a vysoký dohled státu. Dále je poukázáno na skutečnost, že po r. 1989 zůstal výskyt abúzu alkoholu u nemocných se schizofrenií stejný, ale došlo ke zvýšení abúzu zakázaných návykových látek, zřejmě pro jejich lepší dostupnost. Abúzus alkoholu zůstal výrazně nižší u pacientů se schizofrenií než v obecné populaci. Tyto údaje jsou nesporně důležité v souvislosti s blížící se realizací reformy psychiatrie počítající s návratem nemocných se závažnými psychickými poruchami do společnosti.

Ze zakázaných návykových látek se u nás dostávají do popředí kanabinoidy – látky nacházející se v rostlinách konopí. Nejčastější aplikací

je kouření. Akutní požití může vyústit v intoxikaci s projevy úzkostí i euforie, poruchy kontaktu s realitou (vnímání času, zostření smyslových vjemů), panické ataky, až deliria. Důsledky chronického užívání kanabinoidů vedou ke zvýšení tolerance a psychické závislosti. V kontextu se schizofrenií jsou kanabinoidy intenzivněji studovány vzhledem k tomu, že časné a přetrvávající užívání je spojeno s rozvojem psychózy a vede k poruše kognitivních funkcí (porucha pozornosti, paměti, v dlouhodobém důsledku pokles IQ, omezení schopnosti řízení motorového vozidla). Zatímco užívání kanabisu je považováno za rizikový faktor přispívající k rozvoji schizofrenie, zřejmě zprostřed-

kovaný delta-9-tetrahydrokanabinolem (Δ^9 -THC), kanabidiol, druhý nejdůležitější fyto-kanabinoid, nemá psychotomimetický potenciál (4). První malé klinické studie s kanabidiolem u nemocných s psychózou ukazují, že by mohl být účinnou a velmi dobře tolerovanou antipsychoticky působící látkou. Je také zajímavé, že zlepšení bylo spojeno se zvýšenou hladinou anandaminů (5).

Zatímco u nás se vedou o legalizaci marihuany více či méně ostré diskuze, marihuana byla schválena pro léčbu posttraumatické stresové poruchy, Alzheimerovy choroby a Tourettova syndromu v mnoha státech USA. V této souvislosti je podnětná recentní studie, která zkoumala sílu důkazů jejich léčebného efektu. Studie zahrnovala publikace 1980–2015 týkající se zkoumané problematiky. Bylo nalezeno pouze 13/170 studií týkajících se léčebné účinnosti u lidí, žádná randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) a málo kvalitní studie s marihuany, tetrahydrokanabinolem a nabilonem; autoři hodnotili sílu evidence jako velmi nízkou (6).

Duální diagnóza je spojena s častějšími a delšími obdobími hospitalizace a ostatními indikátory špatné prognózy, včetně zvýšeného počtu relapsů i u 1. epizod schizofrenie, nezaměstnaností, bezdomovectvím, sebevražedností, násilím (1, 7). Vevera se svými spolupracovníky hodnotil prevalenci násilí na základě chorobopisů u vzorku schizofreniků (n = 404) z roku 1949, 1969, 1989 a 2000. Zjistili, že výskyt násilí zůstával stejný a abúzus nebyl v případě násilných aktů u nemocných vedoucí příčinou. Došli k názoru, že hospitalizace, kdy je přístup k návykovým látkám velmi limitovaný, do určité míry chrání nemocné před agresivním a kriminálním chováním. Nemusí tak docházet k růstu násilí u nemocných se závažnými psychickými poruchami jak pozorováno v některých zemích. Dále autoři uvádí, že počet odsouzených psychicky nemocných je možné považovat za nepřímý přibližný ukazatel kvality zdravotnických služeb (2, 3).

Specifika léčby schizofrenie s abúzem/závislostí na návykových látkách

Duální diagnózy jsou charakteristické vysokou nonadherencí, častou somatickou komorbiditou a zvýšeným rizikem farmakodynamických a farmakokinetických interakcí (8, 9, 10, 11).

Nonadherence

Nonadherence je až 8x vyšší než u pacientů bez abúzu/závislosti. Abúzus sám o sobě

představuje významný prediktor nonadherence. Pacienti s abúzem rychleji vysazují medikaci (hlavně v akutní fázi), zřejmě proto, že jsou citlivější k nežádoucím účinkům a obávají se interakcí. Při podávání APG1 je udáván zvýšený výskyt motorických nežádoucích účinků (10, 11).

Somatická komorbidita

Somatickou komorbiditu nacházíme u více než 30%. Abúzus alkoholu vede k postižení gastrointestinálního traktu, kardiovaskulárního systému, periferního a centrálního nervstva. Chronické kouření marihuany je spojováno s viscerální adipozitou a inzulinovou rezistencí, z toho plyne doporučení, abychom se u těchto nemocných vyhýbali podávání AP s výraznými metabolickými nežádoucími účinky. Centrální a periferní sympatomimetický efekt pervitinu (krystalický metamfetamin) zvyšuje výrazně výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací i u mladých a relativně somaticky zdravých jedinců (8). Údaje ze zobrazovacích studií poukazují na snížení objemu kortikálních a subkortikálních struktur, které je spojováno hlavně s kanabinoidy. Úloha AP zde není jasná (9).

Farmakodynamické a farmakokinetické interakce při léčbě nemocných se schizofrenií a abúzem/závislostí na návykových látkách

Alkohol a opioidy zvyšují sedativní efekt AP s histaminergními vlastnostmi. Adrenergní efekt kokainu a amfetaminů zvyšuje kardiovaskulární efekt AP, abúzus kanabisu jejich anticholinergní efekt. Současný abúzus alkoholu a psychostimulancií vede k vyššímu vzestupu krevního tlaku (TK) než jednotlivé formy. Abúzus kokainu a nikotinu má synergistický účinek na zásobování myokardu kyslíkem, TK a kardiální kontraktibilitu.

Nejvíce údajů je o abúzu alkoholu. Alkohol a jeho léčba disulfiramem může vést k snížení hladin AP. Klopazín naopak může zvyšovat hladiny kokainu. Pro častý abúzus více návykových látek je nutné vzít v úvahu, že alkohol zvyšuje hladiny metamfetaminu (zpomalením jeho metabolismu) a současný abúzus alkoholu a kokainu zvyšuje riziko kardiotoxicity. TCA zvyšují hladiny metadonu, karbamazepin je snižuje (9).

Léčba

Léčbou nemocných s duální diagnózou se zabývají nedávno vyšlé postupy Světové federace

společností biologické psychiatrie (1) a přehled RCT u nemocných se schizofrenií a komorbidním abúzem/závislostí v období 1985–2015 (9).

Léčba AP

Oba citované zdroje se shodují v tom, že AP zůstávají základem léčby u nemocných se schizofrenií a závislostí/abúzem na návykových látkách. Preferována jsou AP2G, která lépe, i když ne zcela konzistentně, snižují ve srovnání s AP1G bažení a množství požívání návykové látky. Také je nutno brát v úvahu vysoký výskyt nedostačující adherence. Ukazuje se, že vysazení AP1G (34%) je častější než AP2G (29%). 8 studií umožnilo nepřímé srovnání jednotlivých AP2G, konkrétně risperidonu a olanzapinu. Vysazení bylo častější na olanzapinu 38% než na risperidonu 23% (9).

AP v léčbě primárních závislostí

V tomto směru máme limitované údaje, které ukazují, že AP snižují bažení (ale chybí placebové studie) u primárních závislostí na alkohol a olanzapin a quetiapin snižují příjem alkoholu.

AP v léčbě specifických závislostí u nemocných se schizofrenií a abúzem/závislostí

AP pozitivně ovlivňují hlavně abúzus alkoholu a kanabisu, respektive je v tomto směru nejvíce údajů. Nejvíce důkazů pro účinnost má klopazín (5 RCT), avšak i ostatní AP2G (quetiapin, olanzapin a risperidon) mohou zmírnit abúzus. Relativně více byl studován komorbidní abúzus/závislost na kokain. AP1G (haloperidol) i AP2G (olanzapin, risperidon, quetiapin) snižovaly bažení a příjem kokainu. Pokud se týká stimulancií, nebyla AP účinná.

Klopazín má výjimečné postavení. Snižuje bažení u komorbidního abúzu alkoholu (žádná negativní studie) a ostatních návykových látek (převážně názor expertů a klinická zkušenost). Aplikace klopazínu je však limitována delší titrací, u abúzu alkoholu zvyšuje riziko nemoci krvetvorného systému (makrocytární anémie, pancytopenie) a deprese kostní dřeně, nelze vyloučit potenciální klopazínové kardiální toxicity (9).

Pro vysokou nonadherenci jsou nepochybně vhodná dlouhodobě účinná injekční (LAI) AP. Zatím však byla publikována jediná RCT srovnávající LAI risperidonu v dávce 47,2 mg/2 týdny proti zuclopentixolu dekanóátu 200 mg/3 týdny po dobu 6 měsíců. LAI risperidon byl účinnější a vysazení léčby bylo méně časté – 5% vs. 10% (12).

Léčba: další látky

TCA byla účinná jako adjuvantní léčba u závislosti na kokainu, jedná se převážně o starší údaje. Z anticravingových látek (používaných v léčbě primárních závislostí) jsou dostupná limitovaná data o léčbě komorbidní závislosti na alkoholu akamprosátem, naltrexonem a disulfiramem (může navodit psychózu, blokuje dopamin-betahydroxylázu) a komorbidní závislosti na opioidech metadonem a buprenorfinem (9).

Obecně je možno konstatovat, že kvalitní, zvláště RCT studie, zabývající se touto problematikou chybí. Většina již provedených studií má metodické nedostatky (chybí placebo větev, malé soubory, krátké studie, rozdílné dávkování) a také nutno vzít v úvahu, že žádná látka není v uvedené indikaci registrována (1, 9).

Brněnská data týkající se abúzu u hospitalizovaných nemocných s psychózou

Na brněnské psychiatrické klinice jsme retrospektivně hodnotili výskyt a farmakoterapii u pacientů s diagnózou schizofrenie a schizofrenní porucha a komorbidním abúzem/závislostí, hospitalizovaných v období 2006–2011. Bylo analyzováno 946 chorobopisů 462 pacientů. Diagnóza abúzu a/nebo závislosti spočívala pouze na údajích nemocných a údajích v objektivní anamnéze, tj. konstatování, že nemocní měli či neměli problémy s některou ze sledovaných návykových látek bez dalších údajů. Abúzus/závislost zahrnoval legální a nelegální návykové látky a byl zjištěn u 230 (49,8%) pacientů, signifikantně častěji mužů (62%) než u žen (28%). Nejčastěji užívanou návykovou látkou byl v sestupném pořadí nikotin, kanabinoidy, alkohol, amfetamin a jeho deriváty. V léčbě byla nejčastěji používána AP 2G, risperidon, olanzapin a klopazapin. Klopazapin, anxiolytika a kombinace AP byly signifikantně častěji podávány u nemocných s duální diagnózou (13). O nejčastěji užívané návykové látce, nikotinu, je řada mýtů. Např. není jasné, zda hlavní příčinou kouření je u nemocných se závažnými psychickými poruchami automedikace (14). Bylo zjištěno,

že nikotin může mít mírný, akutní vliv na zlepšení kognice u nemocných se schizofrenií. Nikotin však není vhodný pro klinické užití vzhledem k nežádoucím účinkům, rozvoji závislosti a desenzitizaci nikotinových receptorů. Nicméně agonisté nikotinových receptorů mohou zlepšovat a stimulovat kognici (15). V popředí zájmu jsou dnes agonisté alfa-7 nikotinových acetylcholinových receptorů a předběžné údaje naznačují jejich pozitivní roli v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie (16). Také obecný názor, že u psychicky nemocných je nezájem přestat kouřit a malá úspěšnost odvykání (celková úspěšnost dle reálného odhadu se udává 10–15 %, u psychicky nemocných je nižší, odvisí od intervencí) nemá dostatečné opodstatnění. Je skutečností, že při akutní manifestaci psychózy je kouření problém s nízkou prioritou a kouření je v psychiatrických zařízeních tolerováno (14). Kouření u psychicky nemocných může vést k akceleraci katabolismu psychofarmak, představuje bariéru integrace do společnosti a finanční zátěž. Intervence jsou stejné jako u psychicky zdravých a mají významné konsekvence pro zdravotní stav (přestat kouřit ve 25–34 letech znamená v průměru navíc 10 roků života). Kouření je nepochybně velkým zdravotním rizikem a přestat kouřit by mělo být součástí dlouhodobého léčebného plánu u psychicky nemocných (14).

Doporučení pro praxi

Na základě dostupné literatury lze formulovat některá bazální doporučení.

Ze skupiny AP1G jsou výhodnější vysoce potentní AP1G vzhledem k malému riziku potenciace antiadrenergických, antihistaminergních a anticholinergních nežádoucích účinků způsobených návykovými látkami. Z druhé strany u haloperidolu je možnost neurotoxicity pro extrapyramidové účinky (17, 9).

Jako 1. volbu z AP lze u nemocných s duální diagnózou doporučit v současné době risperidon, i když nebyla prokázána jeho superiorita nad ostatními AP2G, z následujících důvodů: účinnost perorálního risperidonu byla prokázána ve 4 RCT, je k dispozici 1 pozitivní RCT s LAI

risperidonem, risperidon má relativně střední riziko rozvoje extrapyramidových a metabolických nežádoucích účinků a vede k malé, klinicky irelevantní prolongaci QcT.

Olanzapin je možno považovat za 2. volbu; provedené RCT sice poskytují evidenci o účinnosti, avšak roli hrají jeho metabolické nežádoucí účinky.

3. volbou je klopazapin vzhledem k nežádoucím účinkům a možným komplikacím, podobně jako v léčbě schizofrenní poruchy, i když máme nejvíce důkazů o jeho účinnosti u této subpopulace nemocných.

V rámci doporučení u jednotlivých typů závislosti na základě existujících RCT lze preferovat olanzapin nebo haloperidol u abúzu kokainu a klopazapin nebo ziprasidon při abúzu kanabisu (9, 1).

V budoucnosti by bylo vhodné zaměřit se na aripiprazol. U primární závislosti na alkohol aripiprazol snižuje bažení a množství návykové látky ve srovnání s placebem a v některých parametrech byl lepší než naltrexon (18).

Shrnutí a závěry

Komorbidní abúzus/závislost není příliš zohledňován při volbě akutní léčby a doporučení pro ambulantní léčbu u nemocných se schizofrenní poruchou; volba spíše odráží závažnější obraz nemoci. Lékaři často nezvažují možnost klasické odvykávací léčby při dosažení remise. Při údají o abúzu/závislosti je nutné monitorování této problematiky. U většiny se jedná spíše o abúzus než závislost, proto by mohla preventivní opatření zabránit vývoji závislosti. Budoucí doporučené postupy by měly zahrnout diagnostiku a léčbu duálních diagnóz. Je nutné provést další RCT zaměřené na terapii specifických závislostí. Perspektivní jsou i nefarmakologické přístupy, vycházející ze znalostí o dysfunkčních neurálních sítích. Problematické nemocných s duální diagnózou je třeba věnovat zvýšenou pozornost zvláště v současné době, kdy je vyvíjena snaha o minimalizaci hospitalizací a posílení komunitní péče.

LITERATURA

- Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 3: Update 2015, management of special circumstances: Depression suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. W J Biol Psychiatry 2015; 16: 142–170.
- Vevera J, Hubbard A, Vesely A, Papezova H. Violent be-

- haviour in schizophrenia Retrospective study of four independent samples from Prague, 1949 to 2000. Br J Psychiatry 2005; 187: 426–430.
- Vevera J, Svarc J, Grohmannova K et al. An increase in substance misuse rather than other mental disorders has led to increased forensic treatment rates in the Czech Republic. Eur Psychiatry 2009; 24: 380–387.

- Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophr Res 2015; 162: 153–161.
- Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. Biol. Psychiatry 2016; 79: 604–612.
- Wilkinson S, Radhakrishnan R, D'Souza DC. A systematic

review of the evidence for medical marijuana in psychiatric indications. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1050–1064.

7. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, et al. Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 248–254.

8. Huang MCh, Yang SY, Lin SK et al. Risk of cardiovascular diseases and stroke events in metamphetamine users. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1396–1403.

9. Azorin Jm, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. *Exper Opin Pharmacother* 2016; 17: 231–253.

10. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication non-compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47: 853–858.

11. Smelson DA, Tunis SL, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Ascher-Svanum H. Antipsychotic treatment discontinuation among individuals with schizophrenia and co-occurring substance use. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 666–667.

12. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 531–539.

13. Češková E., Sušilová L, Ustohal L. Volba farmakoterapie u nemocných schizofrenií a abúzem návykových látek. Abstrakta Jesenného psychofarmakologického symposia Psychofarmakologické sekce SPS SLS, na Domaši 25.–27. 11. 2016 s tématem: „Polypragmázia /polymorbidita v psychiatrii“.

14. Schroeder SA. Smoking cessation should be an integral part of serious mental illness treatment. *World Psychiatry*

2016; 15: 175–176.

15. Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–4772.

16. Kalkman HO, Feuerbach D. Modulatory effects of $\alpha 7$ nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2511–2530.

17. Tardy M, Huhn M, Kissling W, Engel RR, Leucht S. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009268. doi: 10.1002/14651858.CD009268.pub2.

18. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 123–129.