

Jak pozycjonować nowe LPP w leczeniu schizofrenii

Iwona Kazimierska

Współczesne leki przeciwpowrotne (LPP) to leki II generacji, atypowe, maksymalizujące skuteczność i minimalizujące objawy niepożądane terapii, a także jej uciążliwość w codziennym funkcjonowaniu. Na wrześniową listę refundacyjną trafił jeden z nich – lurazydon.



Fot. iStockphoto

Wszystkie LPP są efektywne. Czym zatem kierować się przy wyborze? Należy brać pod uwagę czas półtrwania, wpływ na objawy negatywne i ryzyko działań niepożądanych.

– Najnowsze LPP zapewniają efektywność terapii, maksymalnie rozszerzając spektrum działania na różne objawy, nie tylko związane z psychozą (urojenia, omamy), lecz także afektywne, lękowe. W dodatku, co jest niezmiernie ważne, chronią chorego przed działaniami niepożądanymi, w tym przed zespołem metabolicznym – mówi dr n. med. Piotr Wierzbński, psychiatra.

Działanie na objawy pozytywne i negatywne

Schizofrenię charakteryzuje występowanie objawów pozytywnych i negatywnych. Do pierwszej grupy należą objawy wytwórcze, czyli urojenia i omamy. Urojenia to fałszywe, chorobowe przekonania, odczuwane niezwykle silnie jako rzeczywistość, niepodatne na rzeczowe kontrargumenty. Pacjent doświadcza czegoś, co tak naprawdę nie istnieje i się nie dzieje. Omamy, zwane też halucynacjami, to spostrzeżenia nieistniejących w rzeczywistości przedmiotów, którym towarzyszy poczucie, że spostrze-

wanie lub wyszydają go). Towarzyszy im tzw. lęk psychotyczny. Pacjent może też „słyszeć” głosy wewnętrzne, pochodzące z wnętrza jego ciała, np. z głowy. Oprócz urojeń i omamów do objawów pozytywnych zalicza się jeszcze zaburzenia formy myślenia, pobudzenie, nastawienia wielkościowe i prześladowcze, podejrzliwość oraz wrogość.

Za objawy negatywne schizofrenii uważa się zaburzenie prawidłowego funkcjonowania społecznego i emocjonalnego, zmniejszenie zdolności do wyrażania emocji, upośledzenie mowy i czynności wolicjonalnych, zmniejszenie zdolności do odczuwania przyjemności i ograniczenie aktywności społecznej. Leki przeciwpowrotne II generacji mogą mieć wpływ na te objawy, ponieważ część z nich jest agonistami dopaminowymi oraz serotonergicznymi i działa na receptor 5-HT_{1A}. Działają one na receptory, które biorą udział w regulacji nastroju, a ich metabolity mogą mieć związek z efektem przeciwdepresyjnym.

– Skuteczna terapia przeciwpowrotna z założenia powinna zmniejszyć aktywność dopaminy na receptorach D₂, dając efekt przeciwpowrotny, ale również zmniejszyć efektywność dopaminową na receptorze D₃, co prowadzi do wzmocnienia funkcji kognitywnych i pomaga kontrolować objawy negatywne. W związku z tym leki, które cechują się dobrą aktywnością wobec D₃ i D₂ będą się wiązały z wpływem na objawy negatywne, nie będą pogarszały funkcji kognitywnych u pacjenta, nie będą powodowały nadmiernej sedacji – wyjaśnia specjalista.

Czas półtrwania ważny w przypadku niesubordynowanych pacjentów

Szczególną rolę w nowoczesnym leczeniu psychiatrycznym odgrywają leki o przedłużonym działaniu, które pomagają utrzymać na właściwym poziomie stężenie substancji leczniczych w organizmie chorego przez długi czas. W przypadku leków doustnych czas półtrwania jest bardzo ważny, bo wielu pacjentów nie przyjmuje leków systema-



Lurazydon jest metabolicznie przyjazny, neutralny w zakresie przyrostu masy ciała, wpływu na parametry lipidowe oraz na poziom glukozy

gany przedmiot rzeczywiście istnieje w opowiadającej danemu zmysłowi przestrzeni. Omamy zwykle dotyczą zmysłu słuchu (pacjent słyszy różne odgłosy lub głosy, które coś mu nakazują, komentują zacho-

PSYCHIATRIA

Otyłość i zespół metaboliczny u pacjenta psychiatrycznego łączą się nie tylko z większym ryzykiem somatycznym, ale mają też wpływ na jakość życia, funkcje poznawcze i współpracę w zakresie leczenia farmakologicznego. Dodatkowo stygmatyzują chorego, obniżają jego samoocenę, przyczyniają się do wycofania społecznego, utrudniają znalezienie zatrudnienia i satysfakcjonującej relacji partnerskiej, a zatem zwiększają wszystkie poważne problemy psychologiczno-społeczne, jakie niesie ze sobą diagnoza schizofrenii.

► tycznie. Leki o dłuższym czasie półtrwania sprawdzają się u pacjentów, którzy są mniej subordynowani. – *To ważne, ponieważ gdy chory przestaje przyjmować lek przeciwpyschotyczny, może gwałtownie spaść poziom wysycenia receptora dopaminergicznego i może nastąpić nawrót, jeśli lek miał krótki czas półtrwania* – przypomina dr Wierziński.

Uwaga na działania niepożądane

Leki przeciwpyschotyczne I generacji wywołują objawy niepożądane, które nasilają się w miarę upływu czasu. Należą do nich:

- akatyzya – niepokój ruchowy;
- objawy pozapiramidowe (pseudoparkinsonowskie) – drżenia, sztywność mięśni, zubożenie mimiki, spowolnienie i zubożenie ruchów;
- dystonia – bolesne kurcze mięśni, przyjmowanie przymusowych, niewygodnych



Fot. Termedia

dr Piotr Wierziński: *Najnowsze LPP zapewniają efektywność terapii, maksymalnie rozszerzając spektrum działania na różne objawy, nie tylko związane z psychozą (urojenia, omamy), lecz także afektywne, lękowe. W dodatku chronią chorego przed działaniami niepożądanymi, w tym przed zespołem metabolicznym*

pozycji ciała (głównie głowy i karku, mięśni okoruchowych);

- późne dyskinezy – mimowolne, pozabawione celu i powtarzające się ruchy twarzy, kończyn, tułowia;
- upośledzenie tolerancji glukozy;
- wydłużenie QTc;
- sedacja;
- hipotonia ortostatyczna.

Leki przeciwpyschotyczne II generacji wywołują znacznie mniej skutków ubocznych, wyraźnie poprawiając jakość życia chorych ze schizofrenią, ale nie są całkowicie wolne od działań niepożądanych.

Akatyzya nie jest rzadka także w przypadku stosowania LPP II generacji, ponieważ są one silnymi neuroleptykami. Sedacja jest związana z profilem leku – im bardziej działa on na 5-HT_{2C} oraz α₁, tym bardziej jest sedujący.

U większości chorych na schizofrenię przewlekle leczonych LPP występuje otyłość trzewna (58–73 proc. pacjentów). Leki atypowe są pod tym względem mniej bezpieczne od klasycznych neuroleptyków, ale są wśród nich wyjątki. Znany jest fakt powodowania hiperprolaktynemii przez niektóre LPP II generacji. Indukuje ona powstawanie wtórnych zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych w postaci hipogonadyzmu i hiperandrogenizmu.

Metabolicznie przyjazny lurazydon

– *Lurazydon to lek przeciwpyschotyczny II generacji (second generation antipsychotic – SGA). Jest metabolicznie przyjazny – neutralny w zakresie przyrostu masy ciała, w zakresie wpływu na parametry lipidowe oraz na poziom glukozy. To jedyny atypowy LPP II generacji, który ma udokumentowane niepowodzenie wydłużenia QTc i niskie ryzyko wzrostu prolaktyny. Jedyny lek, który działa na receptor 5-HT₇ – zwiększa poziom serotoniny, potęguje efekt SSRI/SNRI, działa prokognitywnie. W połączeniu z brakiem powinowactwa do receptora histaminowego, muskarynowego oraz niskim powinowactwem do receptora D₁ pozytywnie wpływa na funkcje poznawcze, nie powodując nadmiernej sedacji pacjenta. Najczęstsze działania niepożądane to nudności, bezsenność, akatyzya, bóle głowy* – mówi dr Wierziński.

Lurazydon znalazł się na wrześniowej liście refundacyjnej. Jest on przeznaczony do leczenia schizofrenii u osób dorosłych po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpyschotycznymi II generacji. Lurazydon jest dobrze tolerowany i ma najbardziej zrównoważony balans skuteczności/tolerancji wśród leków przeciwpyschotycznych II generacji. Część z nich jest antagonistą receptorów dopaminowych typu 2 (D₂) i serotoninowych typu 2 (5-HT_{2A}) oraz – co jest wyjątkiem wśród leków przeciwpyschotycznych – działa antagonistycznie na receptor 5-HT₇. Oddziaływanie na



Fot. istockphoto

U większości chorych na schizofrenię przewlekle leczonych LPP występuje otyłość trzewna (58–73 proc. pacjentów). Leki atypowe są pod tym względem mniej bezpieczne od klasycznych neuroleptyków, ale są wśród nich wyjątki

receptor 5-HT₇ ma efekt prokognitywny. Co więcej, częściowy agonizm w stosunku do receptora 5-HT_{1A} powoduje, że lek ma wpływ na objawy depresyjne i lękowe.

– *Lurazydon staje się więc nową, efektywną opcją terapeutyczną, która będzie dostępna dla szerokiego grona pacjentów. Mając wysoką skuteczność terapeutyczną i neutralny wpływ na masę ciała, neutralny wpływ na poziomy lipidów i glukozy, a także będąc bezpiecznym kardiologicznie, zdaje się być lekiem, który nie będzie pogarszał stanu zdrowia somatycznego pacjentów. Osoby chorujące od wielu lat, z licznymi somatycznymi chorobami towarzyszącymi, z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym mogą*

odnieść korzyść ze stosowania tego leku. Ale co ważne, to również dobra opcja w leczeniu pierwszego wyboru u osób z pierwszym epizodem, osób młodych, które nie chcą przyjmować leków powodujących istotne działania niepożądane w czasie leczenia (występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków przeciwpyschotycznych II generacji, np. BMI, poziom glukozy czy prolaktyny itp.) – komentuje dr Wierziński. Wygodne dawkowanie (raz dziennie z posiłkiem), poszerzony profil aktywności i wydłużony okres półtrwania wynoszący 20–40 godz. czynią z lurazydonu konkurencyjny lek w farmakoterapii schizofrenii. ■

Doniesienie z EPA 2020

Podczas tegorocznego wirtualnego EPA (*European Congress of Psychiatry*) w Madrycie odbyła się debata „Czy potrzebujemy leków przeciwpyschotycznych w długoterminowym leczeniu schizofrenii?”. Wybitni eksperci, prof. Robin Murray i prof. Robin Emsley, przedstawili dwa przeciwstawne stanowiska.

Prof. Robin Emsley z RPA zaprezentował pogląd, że stosowanie leków przeciwpyschotycznych (SGI i SGII) w schizofrenii powoduje, że krzywa zachorowań, nawrotów epizodów psychotycznych jest niska. Zwrócił uwagę, że współczynniki nawrotów są ekstremalnie wysokie po przerwaniu leczenia, a nawroty mają swoje konsekwencje.

W kontrze do tego prof. Robin Murray ze Szkocji stwierdził, że leki przeciwpyschotyczne nie są niezbędne w długoterminowej profilaktyce u wszystkich pacjentów ze schizofrenią. Niektórzy chorzy z dobrą prognozą (nawet 20 proc.) mogliby je odstawić. Korzystne byłoby też zmniejszanie dawek, a nawet przerwanie leczenia w większej populacji, ale nie wiadomo, u kogo. Jedno z badań pokazało, że po 18 miesiącach osoby przyjmujące leki funkcjonowały lepiej niż te, u których zredukowano dawkę, ale już po 7 latach było odwrotnie. Chorzy, u których zredukowano dawkę, funkcjonowali lepiej od tych, którzy przyjmowali pełną dawkę. Zdaniem prof. Murraya długoterminowe podawanie leków przeciwpyschotycznych powoduje proliferację, czyli zwiększenie ilości receptorów dopaminowych przez nasilenie odpowiedzi na dopaminę i zmniejszenie odpowiedzi na leki przeciwpyschotyczne. Ilość receptorów pozostawała zwiększona 2 miesiące po przerwaniu podawania leku, czyli wytwarza się pewien stan nadwrażliwości, który trwa nadal, pomimo że lek został już odstawiony.