

Two in one: simultaneous use of two long-acting antipsychotics in schizophrenia

Dwa w jednym: jednoczesne stosowanie w leczeniu schizofrenii dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu

Marek Jarema

3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Poland

ABSTRACT

Objectives. This paper aims to review the literature regarding the possible simultaneous use of two long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia.

Selected literature review. Despite using the appropriate dose in antipsychotic treatment and continuing it for the necessary period, it happens that such treatment may be considered ineffective. In such a case, to supplement the clinical effect of antipsychotics, the addition of a second antipsychotic medication, mood stabiliser, or

an antidepressant may be considered. If the inadequate response to the treatment results from poor medication adherence, the use of long-acting antipsychotic is recommended. Some clinicians, however, try to use two long-acting antipsychotics simultaneously.

Conclusions. Sparse available data did not allow us to conclude that the simultaneous use of two long-acting antipsychotic agents significantly improves the outcome of pharmacological treatment of schizophrenia.

STRESZCZENIE

Cel. W pracy dokonano przeglądu dostępnych danych o możliwości zastosowania jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii.

Przegląd wybranego piśmiennictwa. Mimo stosowania odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni okres zdarza się, że leczenie takie jest nieskuteczne albo przynosi tylko częściową poprawę stanu chorego. W takim wypadku zmienia się lek albo potencjalizuje jego działanie przez dodanie drugiego leku przeciwpsychotycznego, leku normotymicznego lub przeciwdepresyjnego. Jeżeli brak efektu leczenia jest spowodowany złą współpracą chorego w przyjmowaniu leków, można zastosować lek przeciwpsychotyczny o przedłużonym działaniu. Niektórzy klinicyści próbują zastosować jednocześnie dwa leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu. W pracy omówiono próby takiego leczenia, w tym przewidywane korzyści i ograniczenia.



Received: 23.10.2020
Accepted: 25.11.2020

KEYWORDS:

- schizophrenia
- pharmacological treatment
- long-acting antipsychotics

SŁOWA KLUCZOWE:

- schizofrenia
- leczenie farmakologiczne
- leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema
Institute of Psychiatry and Neurology
3rd Department of Psychiatry
9 Sobieskiego Str.
02-957 Warsaw, Poland
email: jarema@ipin.edu.pl

Wnioski. Nieliczne dostępne dane nie pozwalają na sugestię, że jednoczesne stosowanie dwóch leków

przeciwpowrotkowych o przedłużonym działaniu przynosi jednoznaczne korzyści w leczeniu schizofrenii.

Introduction

This paper presents a critical evaluation of the feasibility of treating schizophrenia with simultaneous use of two long-acting antipsychotics.

Selected literature review

Antipsychotic treatment with long-acting injectable antipsychotics (LAIs) is a treatment with proven efficacy and known tolerability. Another great advantage of using LAIs is the improvement of the patients' cooperation in treatment as well as freeing them from the daily routine of taking oral medication. The advantages of such treatment and the clinical determinants of the administration of LAIs have been described elsewhere (Jarema & Wichniak, 2017; Jarema *et al.*, 2017; Jarema *et al.*, 2015a; Jarema *et al.*, 2015b). It is described in detail in *Standardy Leczenia Farmakologicznego* (Standards of Pharmacological Treatment of Selected Mental Disorders), (Jarema ed., 2015). The use of LAIs in the treatment of schizophrenia carries specific benefits for patients, as described in a comprehensive review of clinical data (Biagi *et al.*, 2017). Some authors have attempted to clarify whether the use of LAIs can be considered effective in the prevention of suicide attempts, as is the case with clozapine treatment (Pompili *et al.*, 2017). It should be recalled here that clozapine does not have an "anti-suicidal" effect, but psychotic patients treated with this drug are less likely to report suicidal thoughts or tendencies than those treated with other antipsychotics, such as olanzapine (Meltzer *et al.*, 2003).

It is advisable to recall that LAIs should be used in the following situations:

- Antipsychotic treatment so far has proved only partially effective or ineffective, mainly due to incomplete (or lack of) patient's compliance with the treatment.
- Continuing treatment with a particular antipsychotic may have beneficial effects in terms of alleviating (or leading to the lack) of symptoms and improving the patient's functioning; therefore, it is important that the patient takes this particular drug as recommended.
- Discontinuation of treatment will – very likely – result in deterioration of the patient's condition, including recurrence of an acute psychotic episode.

Along the lines of the use of LAIs in force in our country, the indication for the use of such drugs is primarily

the treatment of schizophrenia, according to the summary of product characteristics (SmPC) of these drugs. In Poland, some of these drugs are reimbursed for such indications, with the requirement of documenting "persistent and permanent lack of patient's cooperation in treatment". This last condition is heavily criticised in the medical community because it is difficult to establish criteria for such "persistent and permanent lack of cooperation;" and from the medical point of view, it is not justifiable to deprive of this therapeutic option those patients who could benefit from it and in whom such "persistent and permanent lack of cooperation in treatment" cannot be proved. LAIs are also sometimes used outside of the SmPC in disorders other than schizophrenia, e.g. persistent delusional disorders, schizoaffective psychoses, mania, etc. Unfortunately, in our system, the use of LAIs in patients with these disorders is not reimbursed and it should be noted that a patient who does not want to cooperate in taking an antipsychotic is all the more likely to oppose the use of a high-priced drug.

There are reports in the literature on the use of LAIs for indications other than schizophrenia. Pacchiarotti *et al.* (2019) describe their use in bipolar disorders and schizoaffective psychoses. A similar indication for LAIs in bipolar disorders is also described by Sengul *et al.* (2009). These authors describe a case of beneficial use of long-acting risperidone simultaneously with electroconvulsive therapy. There are also reports of LAIs being used in age groups other than adults, such as adolescent patients (McInnis and Kasinathan, 2019). Other authors (Ceylan *et al.*, 2017) even report that children (basically adolescents) aged 12–17 who suffer from bipolar disorders and exhibit conduct disorder and aggression, may benefit from the use of LAIs as an effective therapy, and they can also result in better cooperation in the treatment. Malinowska-Kubiak and Permoda-Osip (2017) describe a case of simultaneous use of three antipsychotics (haloperidol + olanzapine + risperidone) with good results in a patient with Parkinson's disease.

The literature on the simultaneous use of two LAIs is very sparse and consists mainly of case reports. Mathew *et al.* (2018) report the use of two LAIs in 5 patients with drug-resistant schizophrenia in whom the administration of various oral antipsychotics in mono- or polytherapy, including clozapine, use of electroconvulsive therapy (ECT), or a single LAI, was not effective. The use of olanzapine and aripiprazole as LAI or olanzapine or risperidone combined with zuclopenthixol proved to

be effective, as the number and duration of hospitalisations were significantly shorter after the two LAIs compared with the number and duration of hospitalisations before such a treatment. The authors suggest that the success of this LAI combination is due to the different pharmacological profile of these drugs: either affinity for D2 or “non-D2” receptor. Certain doubts may arise in this case as these authors do not state whether the same drugs were combined during oral therapy. If so, then the argument of a different pharmacological profile underlying clinical improvement is not accurate. On the other hand, such doubt does not arise if one assumes that the patients did not take these drugs orally and it was only when they were administered as LAIs that mental improvement was achieved.

Diefenderfer (2017) describes the case of a patient who was unsuccessfully treated with various antipsychotics, including LAI. In the absence of improvement in her condition, it was decided to use a second LAI – haloperidol. The author cites a summary of five case reports made by other authors, which shows that the drugs in the form of LAI that were combined were risperidone + fluphenazine, risperidone + olanzapine, olanzapine + haloperidol, risperidone + zuclopenthixol, paliperidone + haloperidol. Furthermore, the author proposes two strategies for the administration of two LAIs: simultaneous administration of both LAIs or alternate administration.

Ladds *et al.* (2019) describe the case of a patient who was hospitalised (institutionalised) for schizophrenia for 20 years. Some improvement in the patient’s condition was achieved by combining LAI: risperidone with fluphenazine and additionally benztropine. Due to the patient’s indiscriminacy and noncompliance with the treatment, she was given fluphenazine decanoate and injectable risperidone LAI. This treatment was well-tolerated. The authors conclude that the combination of two LAIs can benefit the patient, especially when this combination involves a classic drug and a second-generation drug.

If the clinician determines that there are indications for administering LAI, selects the appropriate drug and dose, and justifies this choice in the medical record, it can be assumed that such management is appropriate. It should also be expected that this form of treatment will bring clear benefits in the sense of improving the health of the person treated. But is this always the case?

What requires clarification is the situation where the diagnosis of a mental disorder is correct, the right medicine in the right dosage is chosen for the treatment and the patient adheres to it, and where the medicine is used for the appropriate period and yet the effectiveness of the treatment is insufficient. The simplest explanation is that the patient is suffering from a drug-resistant form of the disorder. In such a case, appropriate steps are followed (the so-called therapeutic ladder) indicating what

actions need to be taken to achieve a beneficial effect of the treatment – see *Standardy Leczenia Farmakologicznego (Standards of Pharmacological Treatment of Selected Mental Disorders)*, (Jarema ed., 2015). Such options include the following:

- a change in the dose of the medication;
- a switch to another drug with a similar effect (i.e. an antipsychotic);
- an attempt to combine two (or more) antipsychotics;
- an attempt to potentiate the effect of an antipsychotic drug with a drug of a different profile of action (e.g. mood-stabilising or antidepressant).

Of course, there is also the option of moving away from pharmacotherapy to another treatment, such as ECT, but this paper focuses only on pharmacological treatment.

In the available lists containing indications (principles, standards) of antipsychotic treatment of patients with schizophrenia, there is no option of simultaneous use of two LAIs to improve the effectiveness of treatment. As mentioned above, one of the more common therapeutic strategies, when the patient’s condition does not improve during antipsychotic therapy, is to add a second antipsychotic drug to potentiate the effect. This strategy is sometimes used for patients treated with LAIs in whom improvement in mental status is not satisfactory; in such cases, another oral antipsychotic is added to the LAI. But can this strategy be used by including a second drug in a long-acting form?

We should consider what the purpose of such a strategy would be. The use of LAIs aims to utilise the antipsychotic effect of the drug used to date, with the assumption that improving the patient’s adherence to treatment will bring further benefits. This is measured by assessing the changes in the patient’s mental state following the introduction of LAI. However, what if such a change does not occur? A common strategy is to potentiate the effect of the LAI with another antipsychotic drug. But what sense does it make to continue therapy with an LAI (which has proven ineffective) by including a second LAI? Given the effects of improved adherence the treatment achieved with different LAIs, it is not possible to conclude whether adherence is better or worse during treatment with one or the other LAI. The effects of the treatment may vary, but adherence when using LAI?

When switching from an orally-administered antipsychotic drug to the same one as an LAI, the goal is clear – to improve adherence to the treatment and to free the patient from the daily routine of taking the drug orally. If this strategy proves ineffective (neither the drug X in oral form nor the same drug in LAI form produced the desired improvement), the addition of another oral antipsychotic to the administered LAI should be considered to see if this combination proves effective. Only when this is the case, and the patient continues to show no willingness to co-operate with treatment and is therefore at risk of

discontinuing the second oral drug and the patient's condition is likely to worsen, can the rather original strategy of combining two LAIs be considered.

When deciding on the simultaneous administration of two antipsychotics, possible drug interactions should be considered, although experience of combining LAIs with another orally administered antipsychotic allows the suggestion that the risk of interaction will be at the same level if the latter drug is given as an LAI. In contrast, the situation is somewhat different when evaluating the tolerability of such treatment. Note that one of the inconveniences of treatment with LAIs, or at least one of the potential limitations of the use of LAIs, may be poor treatment tolerance and limited ability to manage adverse effects. In the treatment with oral medication, the dose of the drug can be changed immediately if adverse effects of the treatment occur. In contrast, such a strategy is not possible in the treatment of LAI – the slow release of an antipsychotic means that the level of the drug is maintained for a longer period and therefore forces the use of corrective medication over a longer period.

Finally, it is important to recall that in each case the decision to use two LAIs must be justified in detail in the medical record.

Wstęp

W pracy przedstawiono krytyczną ocenę możliwości leczenia schizofrenii przy zastosowaniu jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu.

Przegląd wybranego piśmiennictwa

Leczenie przeciwpsychotyczne przy zastosowaniu leków o przedłużonym działaniu (ang. *long-acting injectable antipsychotics*, LAI) to postępowanie o udowodnionej skuteczności i znanej tolerancji. Wielką zaletą stosowania LAI jest też poprawa współpracy chorego w leczeniu, a także uwolnienie go od codziennej rutyny przyjmowania leków w formie doustnej. Zalety takiego leczenia oraz kliniczne uwarunkowanie podawania LAI opisano gdzie indziej (Jarema i Wichniak, 2017; Jarema i wsp., 2017; Jarema i wsp., 2015a; Jarema i wsp., 2015b). Szczegółowo zostało to opisane w *Standardach leczenia farmakologicznego* (Jarema red., 2015). Stosowanie LAI w leczeniu schizofrenii niesie określone korzyści dla chorych, co opisano w obszernym przeglądzie danych klinicznych (Biagi i wsp., 2017). Niektórzy autorzy próbują wyjaśnić, czy stosowanie LAI można uznać za skuteczne w prewencji

Conclusions

In conclusion, the following suggestions are made regarding the simultaneous use of two long-acting antipsychotics:

1. The simultaneous use of two antipsychotics in the form of an LAI cannot be considered a routine and recommended treatment; on the contrary, it is an exceptional situation and not included in the standards of pharmacological treatment.

2. Rare case reports of simultaneous use of two LAIs suggesting that this combination may be beneficial and safe for selected drug-resistant patients should be taken with caution and cannot constitute the basis for recommending wider use of this combination of antipsychotics in the form of LAIs.

3. There is no convincing data (including methodologically correct studies) to prove the efficacy and safety of combining two LAIs.

4. The decision to use two LAIs should be taken as a final therapeutic option, very carefully, and should be preceded by an attempt to potentiate the efficacy of one LAI with another antipsychotic drug administered orally, although also available as an LAI; this is to eliminate adverse interactions between the drugs and to ensure the safety of using such a combination.

prób samobójczych, podobnie jak to ma miejsce w przypadku leczenia klozapiną (Pompili i wsp., 2017). Należy tu przypomnieć, że klozapina nie ma działania „antysuicydalnego”, ale chorzy psychotyczni leczeni tym lekiem rzadziej zgłaszają myśli albo tendencje samobójcze niż leczeni innymi lekami przeciwpsychotycznymi, np. olanzapiną (Meltzer i wsp., 2003).

Celowe jest przypomnienie, że LAI powinny być stosowane w sytuacji, gdy:

- dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne okazuje się jedynie częściowo skuteczne lub nieskuteczne, głównie za sprawą niepełnej (albo braku) współpracy chorego w leczeniu,
- kontynuowanie leczenia konkretnym lekiem przeciwpsychotycznym może przynieść korzystne efekty, w sensie łagodzenia (lub doprowadzenia do ustąpienia) objawów i poprawy funkcjonowania chorego, i dlatego ważne jest, aby chory ten konkretny lek przyjmował,
- zaprzestanie leczenia, z prawdopodobieństwem granicznym z pewnością, spowoduje pogorszenie stanu zdrowia chorego, w tym nawrót ostrego epizodu psychotycznego.

Według obowiązujących u nas kryteriów stosowania LAI wskazaniem dla stosowania tego rodzaju leków jest przede wszystkim leczenie schizofrenii, zgodnie

z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) tych leków. W Polsce refundacja części tych leków dotyczy takiego właśnie wskazania, w tym konieczne jest spełnienie warunku udokumentowania „uporczywego i stałego braku współpracy chorego w leczeniu”. Ten ostatni warunek jest w środowisku medycznym dość ostro krytykowany, bowiem trudno jest ustalić kryteria takiego „uporczywego i stałego braku współpracy”, a ponadto, z punktu widzenia medycznego, nie jest uzasadnione pozbawianie takiej opcji terapeutycznej tych chorych, którym mogłaby pomóc, a u których takiego „uporczywego i stałego braku współpracy” w leczeniu nie można udowodnić. LAI bywają też stosowane poza ChPL w innych niż schizofrenia zaburzeniach, np. uporczywych zaburzeniach urojeniowych, w psychozach schizoafektywnych, w manii itp. Niestety, w naszych warunkach stosowanie LAI u chorych z tymi zaburzeniami nie jest objęte refundacją, a trzeba wiedzieć, że chory, który nie chce współpracować w przyjmowaniu leku przeciwpsychotycznego, tym bardziej sprzeciwi się stosowaniu leku o wysokiej cenie.

W piśmiennictwie spotyka się doniesienia o stosowaniu LAI w innych niż schizofrenia wskazaniach. Pacchiarotti i wsp. (2019) piszą o ich zastosowaniu w ChAD oraz w psychozach schizoafektywnych. Podobne wskazanie dla LAI w ChAD opisują też Sengul i wsp. (2009). Autorzy ci opisują przypadek korzystnego zastosowania risperidonu o przedłużonym działaniu jednocześnie z terapią elektrowstrząsami. Spotyka się także doniesienia o stosowaniu LAI w innych niż dorośli grupach wiekowych, np. u pacjentów dorastających (McInnis i Kasinathan, 2019). Inni autorzy (Ceylan i wsp., 2017) donoszą wręcz, że dzieci (w oryginale: *children*, ale w zasadzie to młodzież) w wieku od 12 do 17 lat, które cierpią na ChAD i przejawiają zaburzenia zachowania i agresję, mogą odnieść korzyść ze stosowania LAI jako skutecznej terapii, a także można dzięki nim uzyskać lepszą współpracę w leczeniu. Malinowska-Kubiak i Permoda-Osip (2017) opisują przypadek jednoczesnego stosowania trzech leków przeciwpsychotycznych (haloperidol + olanzapina + risperidon) z dobrym efektem u chorego na chorobę Parkinsona.

Piśmiennictwo dotyczące jednoczesnego stosowania dwóch LAI jest bardzo skąpe i są to głównie opisy przypadków. Mathew i wsp. (2018) donoszą o stosowaniu dwóch LAI u 5 chorych na lekooporną schizofrenię, u których podawanie różnych leków przeciwpsychotycznych doustnie w mono- lub politerapii, w tym klozapiny, stosowania elektrowstrząsów (EW) czy jednego LAI, nie przynosiło efektów. Zastosowanie olanzapiny i aripirazolu w formie LAI albo olanzapiny lub risperidonu w połączeniu z zuklopentiksolem okazało się skuteczne, bowiem w porównaniu z liczbą i długością hospitalizacji przed takim leczeniem parametry te uległy zdecydowanej poprawie po podaniu dwóch LAI. Autorzy sugerują, że powodzenie takiej kombinacji LAI wynika z różnego profilu farmakologicznego tych leków: powinowactwa

do receptora D2 albo „nie D2”. Można mieć w tym wypadku wątpliwości, bowiem autorzy ci nie podają, czy te same leki były łączone w czasie terapii doustnej. Jeżeli tak, to argument o różnym profilu farmakologicznym, który leży u podłoża poprawy klinicznej, nie jest trafny. Natomiast taka wątpliwość nie zachodzi, jeżeli założyć się, że chorzy nie przyjmowali tych leków w formie doustnej i dopiero podanie ich w formie LAI pozwoliło na osiągnięcie poprawy stanu psychicznego.

Diefenderfer (2017) opisuje przypadek pacjentki, która leczona była bez powodzenia różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, łącznie z LAI. Wobec braku poprawy jej stanu zdecydowano o zastosowaniu drugiego LAI, haloperidolu. Autorka przytacza zestawienie pięciu opisów przypadków dokonanych przez innych autorów, z którego wynika, że lekami w formie LAI, które łączono, były: risperidon + flufenazyna, risperidon + olanzapina, olanzapina + haloperidol, risperidon + zuklopentiksol, paliperidon + haloperidol. Ponadto autorka ta proponuje dwie strategie podawania dwóch LAI: jednoczesne podanie obu LAI albo podawanie naprzemienne.

Ladds i wsp. (2019) opisują przypadek pacjentki, która z powodu schizofrenii była hospitalizowana (w oryginale: *institutionalized*) przez 20 lat. Pewną poprawę stanu chorej uzyskano przez połączenie risperidonu z flufenazyną i dodatkowo benzatropiną. Ze względu na bezkrytycznym chorej i nieprzestrzeganie zasad leczenia, podano jej dekanian flufenazyny oraz risperidon w iniekcjach. Tolerancja takiego leczenia była dobra. Autorzy konkludują, że kombinacja dwóch LAI może przynieść korzyści dla chorego, szczególnie gdy to połączenie dotyczy leku klasycznego i leku II generacji.

Jeżeli klinicysta uzna, że są wskazania do podania LAI, wybierze odpowiedni lek oraz jego dawkę i uzasadni ten wybór w dokumentacji medycznej, można przyjąć, że postępowanie takie jest właściwe. Należy też oczekiwać, że taka forma leczenia przyniesie konkretne korzyści w sensie poprawy stanu zdrowia osoby leczonej. Ale czy zawsze tak się dzieje?

Wyjaśnienia wymaga sytuacja, gdy rozpoznanie zaburzenia psychicznego jest trafne, wybrano do leczenia odpowiedni lek w odpowiedniej dawce i chory go przyjmuje, i lek ten jest stosowany przez odpowiednio długi czas, a mimo to skuteczność takiego leczenia jest niewystarczająca. Najprostszym wyjaśnieniem jest to, że chory cierpi na postać lekooporną danego zaburzenia. W takim przypadku stosuje się odpowiednie kroki (tzw. drabinę terapeutyczną) wskazującą, jakie należy podjąć działania, aby uzyskać korzystny efekt leczenia – patrz: *Standardy leczenia farmakologicznego* (Jarema red., 2015). Takie opcje to:

- zmiana dawki leku,
- zmiana na inny lek o podobnym działaniu (tzn. przeciwpsychotyczny),
- próba połączenia dwóch (lub więcej) leków przeciwpsychotycznych,

- próba potencjalizacji działania leku przeciwpsychotycznego lekiem o innym profilu działania (np. normotymicznym lub przeciwdepresyjnym).

Oczywiście istnieje też opcja odejścia od farmakoterapii na rzecz innego leczenia, np. EW, ale w obecnym opracowaniu skupiono się jedynie na leczeniu farmakologicznym.

W dostępnych zestawieniach zawierających wskazania (zasady, standardy) leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię nie spotyka się opcji stosowania jednocześnie dwóch LAI dla poprawy skuteczności leczenia. Jak wspomniano wyżej, jedną z częstszych strategii terapeutycznych w przypadku braku poprawy stanu chorego w czasie terapii przeciwpsychotycznej jest dodanie drugiego leku przeciwpsychotycznego celem potencjalizacji efektu działania. Czasami stosuje się taką strategię w odniesieniu do chorych leczonych LAI, u których poprawa stanu psychicznego nie jest zadowalająca; w takich przypadkach dołącza się do LAI inny lek przeciwpsychotyczny w formie doustnej. Ale czy można taką strategię zastosować, dołączając do leczenia drugi lek w formie o przedłużonym działaniu?

Należy zastanowić się, jaki miałyby być cel takiej strategii. Stosowanie LAI ma na celu wykorzystanie działania przeciwpsychotycznego leku dotychczas stosowanego, przy założeniu, że poprawa współpracy chorego w leczeniu przyniesie dalsze korzyści. Mierzy się to, oceniając zmiany stanu psychicznego chorego po wprowadzeniu LAI. Ale jeżeli taka zmiana nie nastąpi? Spotykaną strategią jest potencjalizacja działania LAI innym lekiem przeciwpsychotycznym. Ale jaki sens ma kontynuowanie terapii LAI (który okazał się nieskuteczny) poprzez dołączenie drugiego LAI? Biorąc pod uwagę efekty poprawy współpracy w leczeniu osiągane z zastosowaniem różnych LAI, nie można stwierdzić, czy współpraca ta jest lepsza czy gorsza w trakcie leczenia jednym czy drugim LAI. Efekty leczenia mogą się różnić, ale współpraca przy stosowaniu LAI?

W przypadku zmiany leku przeciwpsychotycznego podawanego w formie doustnej na ten sam w formie LAI cel jest oczywisty: poprawa współpracy w leczeniu, a także uwolnienie chorego od codziennej rutyny przyjmowania leku doustnie. Jeżeli strategia taka okazuje się nieskuteczna (ani lek x w formie doustnej, ani ten sam lek w formie LAI nie przyniosły pożądaną poprawę), powinno się rozważyć dołączenie do podawanego LAI innego leku przeciwpsychotycznego w formie doustnej celem sprawdzenia, czy taka kombinacja okaże się skuteczna. Dopiero kiedy tak się stanie, a chory w dalszym ciągu nie wykazuje chęci do współpracy w leczeniu, a co za tym idzie – istnieje ryzyko, że zaprzestanie przyjmowania tego drugiego leku w formie doustnej i stan jego się pogorszy, można rozważyć dość oryginalną strategię połączenia dwóch leków podawanych w formie LAI.

Decydując o równoczesnym podawaniu dwóch leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć ewentualne interakcje między lekami, jakkolwiek doświadczenie z łączenia LAI z innym lekiem przeciwpsychotycznym podawanym doustnie pozwala na sugestię, że ryzyko interakcji będzie na takim samym poziomie, jeżeli ten drugi lek zostanie podany w formie LAI. Natomiast nieco inna jest sytuacja, gdy ocenia się tolerancję takiego leczenia. Należy pamiętać, że jedną z niedogodności leczenia LAI, a przynajmniej jednym z potencjalnych ograniczeń stosowania LAI, może być zła tolerancja leczenia i ograniczona możliwość korygowania objawów niepożądanych. W leczeniu lekiem doustnym można od razu zmienić dawkę leku, jeżeli wystąpią niepożądane objawy leczenia. Natomiast w leczeniu LAI taka strategia nie jest możliwa: powolne uwalnianie leku przeciwpsychotycznego oznacza utrzymanie poziomu tego leku przez dłuższy czas i wobec tego wymusza stosowanie w dłuższym okresie leków korygujących.

Na koniec trzeba przypomnieć, że w każdym przypadku decyzja o zastosowaniu dwóch LAI musi być szczegółowo uzasadniona w dokumentacji medycznej.

Wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że w kwestii stosowania jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu nasuwają się następujące sugestie:

1. Nie można uznać, że jednoczesne stosowanie dwóch leków przeciwpsychotycznych w formie LAI jest postępowaniem rutynowym i zalecanym; przeciwnie – jest to sytuacja wyjątkowa i nie zawarta w standardach leczenia farmakologicznego.

2. Rzadkie opisy przypadków równoczesnego stosowania dwóch LAI sugerujące, że taka kombinacja może być korzystna i bezpieczna dla wybranych chorych lekoopornych, powinny być przyjmowane z ostrożnością i nie mogą być podstawą do zalecania szerszego stosowania takiej kombinacji leków przeciwpsychotycznych w formie LAI.

3. Nie ma przekonujących danych (w tym badań porównawczych metodologicznie) na udowodnienie skuteczności i bezpieczeństwa łączenia dwóch LAI.

4. Decyzja o zastosowaniu dwóch LAI powinna być podejmowana jako ostateczna opcja terapeutyczna, bardzo ostrożnie, i poprzedzona powinna zostać próbą potencjalizowania skuteczności jednego LAI innym lekiem przeciwpsychotycznym podawanym doustnie, ale dostępnym także w formie LAI; ma to na celu wyeliminowanie niekorzystnych interakcji między tymi lekami oraz zapewnienie bezpieczeństwa stosowania takiej kombinacji.

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A, Santambrogio J. Long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: literature review and practical perspective with focus on aripiprazole once-monthly. *Adv Ther.* 2017; 34: 1036-1048.
- Ceylan MF, Erdogan B, Hesapcioglu ST. Effectiveness, adverse effects and drug compliance of Long-acting Injectable risperidone in children and adolescents. *Clin Drug Investing* 2017; 37: 947-956.
- Diefendorfer LA. When should you consider combining 2 long-acting injectable antipsychotics? *Curr Psychiatry* 2017; 16: 42-46.
- Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Jarema M, Bieńkowski P, Heitzman J, Parnowski T, Rybakowski J. Palmitynian paliperidonu: skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i miejsce w leczeniu schizofrenii. *Psychiatr. Pol.* 2017, 51: 7-21.
- Jarema M, Wichniak A. Long-acting aripiprazole in the treatment of schizophrenia; practical aspects. *Pharmacol. Psychiatry Neurol.* 2017, 32: 145-165.
- Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. Second-generation long-acting antipsychotics: when to use and how. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2015; 31: 57-66 (a).
- Jarema M, Wichniak A, Dudek A, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49: 225-242 (b).
- Ladds B, Cosme R, Rivera F. Concurrent use of two depot antipsychotic medications in schizophrenia. *Internet J Psychiatry* 2019.
- Malinowska-Kubiak M, Permoda-Osip A. Zastosowanie trzech leków przeciwpsychotycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu u pacjenta z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby Huntingtona - opis przypadku. *Farm Psych Neurol* 2017; 33: 67-75.
- Mathew C, Venkatesh SA, Tirupati S. Use of two long-acting injectable antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52: 1098-1099.
- McInnis P, Kasinathan J. Combination long-acting injectable (LAI) antipsychotic medication in adolescents with severe psychosis and aggression: a case series. *Austr Psychiatry* 2019; 27: 160-267.
- Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anland R, Bertoldi A i wsp. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia - International Suicide Prevention Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
- Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM i. wsp.: Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29: 457-470.
- Pompili M, Orsolini L, Lamis DA, Goldsmith DR, Nardella A, Falcone G i wsp. Suicide prevention in schizophrenia: do long-acting injectable antipsychotics (LAIs) have a role? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; 16: 454-462.
- Sengul C, Kalkanci O, Simsek D, Herken H. Maintenance electroconvulsive therapy combined with long-acting risperidone in the treatment of resistant bipolar affective disorder. *Journal ECT* 2009; 25: 282.