

Bartosz Łoza^{1,2}, Mariusz Bartyzel²

Zamiana neuroleptyków atypowych w warunkach szpitalnych

Switching of atypical neuroleptics in hospitalized patients

¹ II Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

² Oddział Psychiatryczny w Janowie Lubelskim

Streszczenie

Podstawy pracy: Od samego początku, tj. już u nowoprzyjmowanych do szpitala pacjentów, dobór a następnie kontynuacja terapii za pomocą leków neuroleptycznych, przy dążeniu do spełnienia kryteriów wysokiej skuteczności i równocześnie niewielkich objawach ubocznych, nadal dokonuje się metodą prób i błędów. Z kolei, kliniczne konsekwencje wymiany neuroleptyków są jeszcze mniej określone i zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi środkami. W tej sytuacji dobrze poznane korzyści z leczenia neuroleptykami atypowymi powinny być brane pod uwagę i wpływać na wzorce wzajemnego zastępowania neuroleptyków.

Cel: Celem niniejszej pracy była analiza przebiegu terapii podczas zamiany neuroleptyków – przy zastosowaniu ich postaci atypowych – w grupie hospitalizowanych pacjentów.

Materiał i metoda: Dokonano retrospektywnej analizy 112 pacjentów, hospitalizowanych w okresie 01.01.2003 – 29.02.2004 r. w Janowie Lubelskim, cierpiących w większości na schizofrenię (65,2%), u których stwierdzono 141 przypadków zamiany leków, w niektórych przypadkach kilkakrotnie, z wykorzystaniem neuroleptyków atypowych (klozapiny, olanzapiny – Zolafrenu i Zyprexy, risperidonu) oraz klasycznych (wyłącznie form depot). W ocenie uwzględniano objawy uboczne i konieczność stosowania korygującego je leczenia pomocniczego. Wszyscy pacjenci – co było kryterium włączającym do analizy – zostali wypisani z klinicznie stwierdzoną poprawą.

Wyniki: Neuroleptykami najczęściej odstawianymi były środki klasyczne i risperidon, zaś lekiem najczęściej wprowadzanym – olanzapina. Wymiana pozwalała na zastosowanie lepiej tolerowanych wyższych dawek (w ekwiwalentach) olanzapiny w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi (przed wymianą) i risperidonem (po wymianie). Wprowadzenie olanzapiny redukowało liczbę objawów ubocznych i zakres stosowania leków je korygujących w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi i risperidonem (łącznie). Klozapina była efektywnie stosowana (po wymianie) w niewielkiej podgrupie pacjentów z lekooporną schizofrenią.

Wnioski: Wymiana neuroleptyków na formy atypowe dokonywała się częściej niż na formy klasyczne i sprzyjała poprawie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Środkiem ujawniającym najkorzystniejszy profil działań klinicznych w najszerzej grupie pacjentów okazała się olanzapina, co wynikało z przewagi jej skuteczności i tolerancji w porównaniu z innymi neuroleptykami. Obie postaci olanzapiny (Zyprexa i Zolafren) nie różniły się w zakresie ocenianych parametrów.

Summary

Background: Starting as early as from newly-admitted patients, searching and staying on the anti-psychotic medication that works best and has the fewest side-effects still remains a process of trial and error. Moreover, the clinical consequences of the antipsychotic switching are even less determined and differentiated between various compounds. In such a situation, the well-known benefits of the atypical antipsychotic treatment should be considered and influence the switching algorithms.

Aim: We investigated the patterns of switching from or to different atypical antipsychotics in a group of hospitalized patients.

Methods: In a retrospective follow-up study of 112 mostly schizophrenic patients (65.2%), hospitalized during 01/Jan/2003 – 29/Feb/2004, we applied a case-control analysis. We tracked 141 episodes of switching, multiplied in some cases. Switched patients were administered clozapine, olanzapine (generic – Zolafren and original – Zyprexa), risperidone, and a depot form of classical neuroleptics. Side-effects and side-effect-related auxiliary treatment were rated. Only patients, who completed their hospitalization with a clinical improvement, were included to the study.

Results: Typical antipsychotics and risperidone were the most frequently exchanged compounds and patients were switched mostly to olanzapine. The average doses of olanzapine (in equivalents) could be elevated safely comparing to classical antipsychotics (before switch) and risperidone (after switch). The olanzapine treatment was associated with less frequently observed side-effects and less commonly co-administered auxiliary medicines as compared to the pooled risperidone and typicals data. Clozapine was administered successfully in a small group of switched treatment-resistant schizophrenic patients.

Conclusions: Atypical antipsychotics were less frequently associated with switching in comparison with classical antipsychotics suggesting their overall better tolerance and efficacy. Switching to olanzapine appeared to be the most preferential pattern because of the inadequate efficacy of other antipsychotic agents in a substantial proportion of patients or patients' inability to tolerate them. Cross-titrated original (Zyprexa) and generic (Zolafren) forms of olanzapine were indistinguishable across all variables.

Słowa kluczowe: zamiana neuroleptyków, neuroleptyki typowe, neuroleptyki atypowe

Key words: switching of antipsychotics, classical antipsychotics, atypical antipsychotics

Wprowadzenie

Dwoma najważniejszymi przyczynami wymiany neuroleptyków jest chęć zwiększenia poprawy klinicznej i/lub osiągnięcie większej tolerancji terapii. Drugorzędnymi przyczynami może być racjonalizacja kosztów, poprawa kontroli leczenia, łatwiejszy sposób przyjmowania/podawania leku. Pomimo wagi zagadnienia, liczba dużych, niezależnych, metodologicznie zaawansowanych badań oceniających wymianę neuroleptyków, w tym zwłaszcza wymianę na neuroleptyki atypowe, jest zaskakująco niewielka (Kane i in., 2003; Winans, 2003). Te dostępne, którym nierzadko towarzyszą zjawiska związane z marketingiem leków, posiadają w większości bardziej „miękki” standard metodologiczny, są mniej liczne, naturalne, otwarte, obserwacyjne, powstają przy okazji innych projektów, itp. (Casey i in., 2003; Jiménez i in., 2002; Kirov i in., 1997; Lee i in., 2002; Malla i in., 1999). Ich wyniki, chociaż zachęcające co do generalnego bezpieczeństwa samej zamiany neuroleptyków i zgodne w preferencjach dla środków atypowych, nie dostarczają jednoznacznych przesłanek co do warunków wyboru konkretnego neuroleptyku.

Analogiczne, ewentualne badania prowadzone w Polsce musiałyby uwzględnić, iż stosowanie neuroleptyków atypowych w warunkach szpitalnych odbywa się na innych zasadach niż w warunkach ambulatoryjnych. Oddziały psychiatryczne dysponują (lub mogą dysponować) w sposób niemal nieograniczony szeregiem neuroleptyków atypowych, pozyskiwanych albo w formie darów, albo nabywa-

nych za „złotówkę”. To zasadniczo inna sytuacja od ograniczeń „lekoopornej schizofrenii”, do której według formalnego kanonu refundacji ma ograniczać się stosowanie *wszystkich* neuroleptyków atypowych w systemie ambulatoryjnym. W konsekwencji, w oddziałach szpitalnych możliwe jest wykorzystanie neuroleptyków nie tylko jako leków antypsychotycznych, ale i zgodnie z nowymi rejestracjami – w zaburzeniach dwubiegunowych, czy zgodnie ze zbliżającymi się rejestracjami, np. w lekoopornych zaburzeniach depresyjnych.

Obocznym, metodologicznym efektem nieskrępowanego dostępu do neuroleptyków atypowych w warunkach hospitalizacji, jest możliwość formułowania wobec nich adekwatnych, zrównoważonych ocen. Z kolei najbardziej wyeksponowanym przejawem tych ocen są w praktyce klinicznej zamiany leków. Dlatego stały się przedmiotem niniejszej pracy.

Cele badania

Celem pracy była analiza przebiegu terapii neuroleptykami atypowymi podczas ich zamiany w trakcie hospitalizacji pacjentów w stacjonarnym oddziale psychiatrycznym. W szczególności zakładano ujawnienie:

1. tendencji do zastępowania neuroleptyków klasycznych neuroleptykami atypowymi,
2. tendencji do zrównoważonej wymiany pomiędzy olanzapiną i risperidonem,
3. braku różnicowania właściwości klinicznych dwóch dostępnych postaci olanzapiny,
4. w przypadkach wielokrotnego zastępowania neuroleptyków, tendencji do wprowadzania klozapiny.

Plan badania i zastosowane narzędzia

Studium oparto na archiwalnej dokumentacji Oddziału Psychiatrycznego w Janowie Lubelskim. Analizą objęto okres 01.01.2003 – 29.02.2004 r. Oddział, typu ogólnopsychiatrycznego, z opieką całodobową, jest fragmentem szpitala rejonowego; posiada 48 łóżek i obsługuje kilka powiatów na pograniczu dwóch województw.

W pracy przyjęto następujące zmienne i parametry pomiarowe:

- grupa diagnostyczna (klasy zgodne z ICD-10-DCR; WHO, 1992),
- częstość i profil wyboru neuroleptyków (klozapina (KLO), olanzapina (OLA), olanzapina – Zolafren (ZOL), olanzapina – Zyprexa (ZYP), risperidon (RIS), neuroleptyki typowe (TYP), neuroleptyki atypowe (ATY)),
- częstość i profil rezygnacji z neuroleptyków,
- częstość i profil objawów ubocznych,
- częstość i profil stosowania dodatkowych leków,
- dawki (miligramy, ekwiwalenty),
- okres hospitalizacji od zamiany neuroleptyku do wypisu ze szpitala (dni),
- wpływ lekarzy podejmujących decyzje o zmianie neuroleptyku.

W pracy uwzględniano wszystkie przypadki stosowania neuroleptyków atypowych w warunkach szpitalnych – o ile dochodziło do zamiany leków – niezależnie od podstawowego rozpoznania. W przypadku obecności w tych zamianach neuroleptyków typowych (przed lub po), analizowano je jako jednolitą, łączną kategorię. Warunkiem koniecznym włączenia do analizy było zakończenie hospitalizacji wypisem z końcową kwalifikacją do kategorii medyczno-statystycznej: 22.1 („wyleczony”) lub 22.2 („wypisany z poprawą”).

Kwestią dyskusyjną było rozróżnienie w badaniu pomiędzy obydwiema postaciami olanzapiny dostępnymi w Polsce (Zolafren, Zyprexa). Z różnych powodów uprawiany jest lobbing na rzecz porównywania właściwości obu postaci tego samego leku. W tej sytuacji uznaliśmy, że warto przeanalizować odrębnie zgromadzone dane – osobno dla każdej postaci olanzapiny.

W badaniu nie uwzględniano informacji z tych okresów leczenia, w trakcie których pacjenci uczestniczyli w innych badaniach farmakologicznych, o ile odpowiednie kryteria wpływały na decyzje terapeutyczne lekarzy.

W zależności od wielkości grup i charakterystyki rozkładu, wykorzystywano dla określenia istotności różnic porównywanych zmiennych testy parametryczne (T, ANOVA) i nieparametryczne (Manna-Whitney’a, χ^2).

Badania nad przestawianiem neuroleptyków – z wyjątkiem klozapiny – dowodzą, że zamiany różnymi metodami (np. bezpośrednio zastępowanie, stopniowa wymiana) przynoszą analogiczne rezultaty, stąd zrezygnowano z analizy aspektów technicznych wymiany leków (Jiménez i in., 2002; Lee i in., 2002). Można jedynie zauważyć, że generalnie (82%) stosowano się do zasady McEvoy’a i in. (1999) o krótkim (2-, 3-dniowym) okresie krzyżowania kuracji.

Nierozstrzygniętą kwestią pozostaje ustalenie ekwiwalentności dawek neuroleptyków. Według niektórych, stawianie tej kwestii w grupie neuroleptyków atypowych nie ma w ogóle sensu (Taylor i in., 2003, s. 11). Z kolei według innych, nie mamy jeszcze dość danych porównawczych w odniesieniu do pewnej części neuroleptyków, np. olanzapiny (Bazire, 2003, s. 180), której praktycznemu wykorzystaniu towarzyszą coraz wyższe dawki (Gutierrez i in., 2003). Przyjęto w tej sytuacji rozwiązanie kompromisowe, stosując w pracy ekwiwalenty wyprowadzone z minimalnych dawek skutecznych dla pierwszego i kolejnego epizodu (Taylor i in., 2003, s. 12), gdzie 2 mg risperidonu odpowiadają 7,5 mg olanzapiny i 200 mg chloropromazyny, a co z kolei (za Bazire, 2003, s. 180) odpowiada 200 mg klozapiny.

Wyniki

Dane demograficzne i epidemiologiczne

Na około 500 hospitalizacji w analizowanym okresie (ogółem), u 112 pacjentów (22,4%) dokonano wymiany leków z wykorzystaniem neuroleptyków atypowych (wprowadzając je lub rzadko – wycofując). Czasem dokonywano tego kilkakrotnie u tych samych pacjentów tak, że łącznie odnotowano 141 epizodów

zamiany neuroleptyków atypowych. 103-krotnie dokonywano tych wymian ze wskazań klinicznych, a 38-krotnie ze względów „technicznych” – zastępując między sobą obie postacie olanzapiny.

Sumaryczne zastosowanie neuroleptyków atypowych w oddziale – wliczając powyższą grupę 112 pacjentów, a także uczestników innych badań farmakologicznych oraz pacjentów, którzy przyjmowali neuroleptyki atypowe (choćby epizodycznie), ale nie dokonywano ich wymiany albo stosowano je w formie polipragmazji z innymi neuroleptykami, a także przypadki zakwalifikowane jako wypis „bez poprawy” lub „z pogorszeniem” (co z reguły wiązało się z przeniesieniem na inny oddział) – osiągnęło 54% (270 pacjentów).

Wskazania kliniczne (na podstawie ICD-10-DCR; WHO, 1992), z powodu których stosowano neuroleptyki atypowe przedstawiono w tabeli 1. Ze względu na nierzadkie redecyzje diagnostyczne, przedstawiono udział zarówno wstępnych, jak i końcowych rozpoznań.

Tabela 1. Wskazania kliniczne, z powodu których stosowano neuroleptyki atypowe (N 112)

Rozpoznania	Rozpoznania wstępne	Rozpoznania ostateczne
Zaburzenia psychotyczne F0	14,5%	13,4%
Zaburzenia psychotyczne F2	70,0%	65,2%
Zaburzenia afektywne 2-biegunowe F3	5,0%	7,1%
Zaburzenia afektywne 1-biegunowe F3	7,5%	8,0%
Inne zaburzenia (w tym: lękowo-depresyjne, F4 i osobowości, F6)	3,0%	6,2%

Wyłonioną grupę pacjentów charakteryzowały następujące parametry:

1. średni wiek → 41,6 lat (SD 12,1),
2. proporcja kobiet do mężczyzn → 47,3% : 52,7%,
3. udział kolejnych hospitalizacji: I (pierwsza) – 41,3%, II – 20,2%, III – 15,6%, kolejne – 23%,
4. średnia liczba wszystkich hospitalizacji: 2,99 (SD 3,01),
5. długość bieżącej hospitalizacji → 49,5 dni (SD 37,5),
6. długość zburzeń (w ogóle) → 15,02 lat (SD 8,93).

Wiek w większości nie determinował doboru neuroleptyków, z wyjątkiem klopazapiny (ANOVA), którą częściej stosowano wśród osób relatywnie młodszych w porównaniu z pozostałymi neuroleptykami (śr. 36 lat).

Wykształcenie (w latach) nie korelowało istotnie z samą zamianą leków, natomiast pozytywnie korelowało z lekami jako takimi – najwyżej z olanzapiną, najniżej z risperidonem i neuroleptykami klasycznymi.

Liczba wcześniejszych hospitalizacji istotnie różnicowała leczenie neuroleptykami typowymi versus atypowymi – ale tylko przed zamianą – w przypadku form klasycznych pacjenci przebyli wcześniej więcej hospitalizacji (średnio ponad 5).

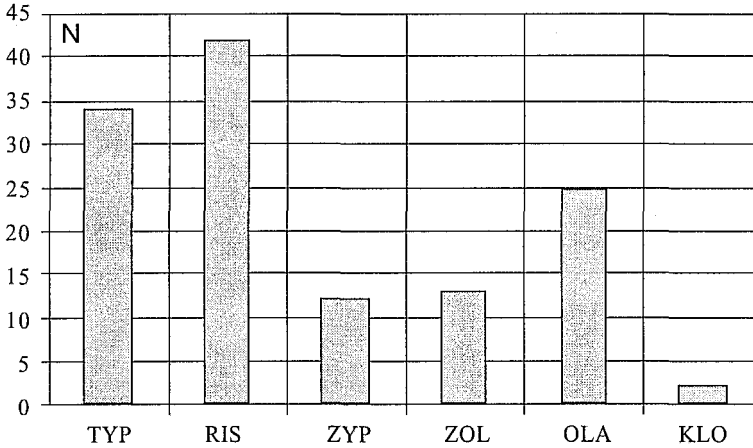
Neuroleptyki wymieniane i wprowadzane

Na wykresie 1 przedstawiono profil neuroleptyków wymienianych (usuwanych), zaś na wykresie 2 profil neuroleptyków wprowadzanych. Oba wykresy nie

Wykres 1

Neuroleptyki usuwane (zastępowane).

Bezwzględne liczebności dla N 103 epizodów wymiany neuroleptyków

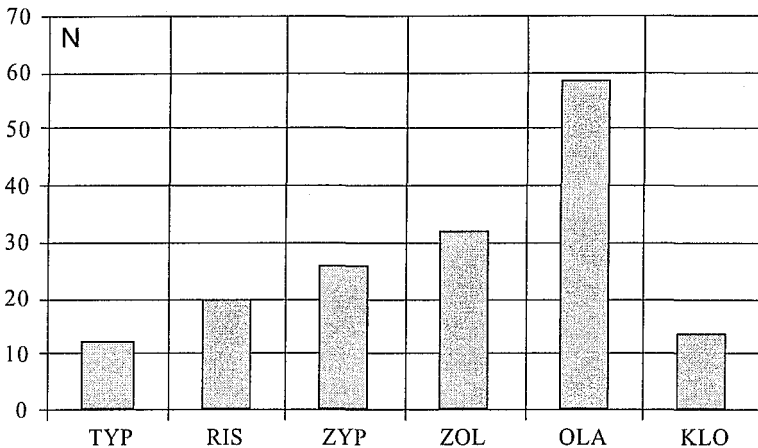


TYP – neuroleptyki typowe, RIS – risperidon, ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, OLA – olanzapina łącznic, KLO – klozapina

Wykres 2

Neuroleptyki wprowadzane (zastępujące).

Bezwzględne liczebności dla N 103 epizodów wymiany neuroleptyków



TYP – neuroleptyki typowe, RIS – risperidon, ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, OLA – olanzapina łącznic, KLO – klozapina

zawierają przypadków wymiany „wewnętrznej” pomiędzy obydwoma formami olanzapiny. Wszystkie przypadki wprowadzania neuroleptyków klasycznych dotyczyły form depot (zuclophentixol, perfenazyna).

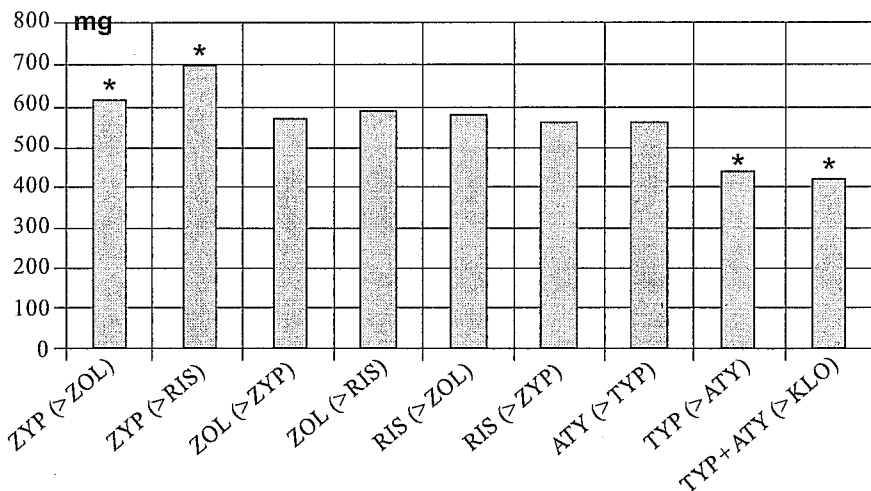
Ze względu na ograniczony udział pacjentów z zaburzeniami spoza rozdziału F2 wg ICD-10-DCR (WHO, 1992), można jedynie stwierdzić, że modalną wśród opcji wymiany neuroleptyków dla trzech w dalszej kolejności najbardziej licznych grup diagnostycznych było wprowadzanie do leczenia olanzapiny, odpowiednio: zaburzenia psychiatryczne F0 – 5x (na 8 przypadków, z pominięciem wymian pomiędzy obydwoma postaciami olanzapiny), zaburzenia afektywne 2-biegunowe F3 – 4x (na 7) oraz zaburzenia afektywne 1-biegunowe F3 – 4x (na 5).

Dawki neuroleptyków

Porównano dawki maksymalne (w ekwiwalentach) neuroleptyków wymienianych i wprowadzanych. W statystykach uwzględniano obie postacie olanzapiny, traktując je „porównawczo” jak niezależne leki, natomiast pominięto dwa przypadki odstawienia klozapiny. Na wykresie 3 przedstawiono profil dawek neuroleptyków wymienianych (usuwanych), zaś na wykresie 4 profil dawek neuroleptyków wprowadzanych.

Wykres 3

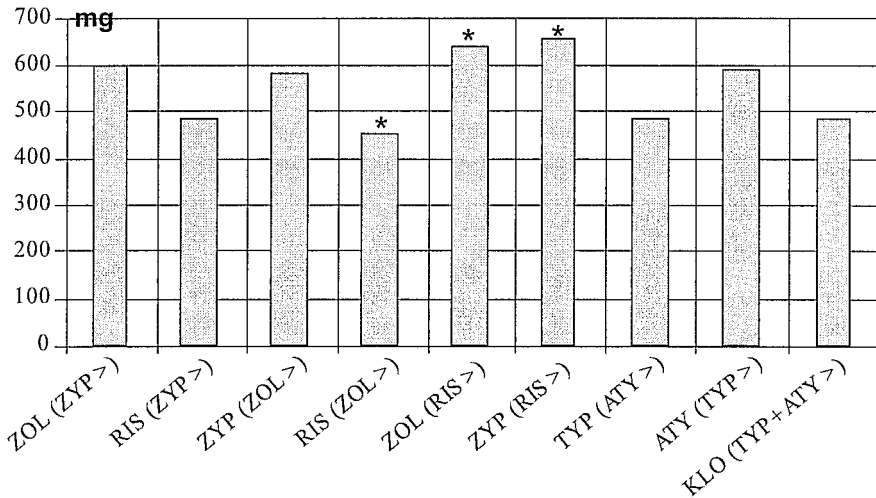
Dawkowanie neuroleptyków zastępowanych (usuwanych) w postaci miligramów ekwiwalentów dla N 139 epizodów wymiany neuroleptyków



1. ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, RIS – risperidon, ATY – neuroleptyki atypowe, TYP – neuroleptyki typowe, TYP+ATY – neuroleptyki typowe i atypowe łącznie, KLO – klozapina,
2. w nawiasach wskazano neuroleptyki wprowadzone, np. (>ZOL) oznacza, że ta grupa pacjentów była przestawiana następnie na Zolafren
3. * grupa zmierzonych, które w teście Newmana-Keulsa, uległy istotnemu zróżnicowaniu

Wykres 4

Dawkowanie neuroleptyków zastępujących (wprowadzanych) w postaci miligramów ekwiwalentów dla N 139 epizodów wymiany neuroleptyków



1. ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, RIS – risperidon, ATY – neuroleptyki atypowe, TYP – neuroleptyki typowe, TYP+ATY – neuroleptyki typowe i atypowe łącznie, KLO – klozapina,
2. w nawiasach wskazano neuroleptyki zastępowane, np. (ZYP>) oznacza, że w tej grupie pacjentów wycofywano wcześniej Zyprexe
3. * grupa zmiennych, które w teście Newmana-Keulsa, uległy istotnemu różnicowaniu

Efekt dla całej grupy był istotny statystycznie zarówno w przypadku grupy neuroleptyków wymienianych, jak i wprowadzanych (odpowiednio: $p < 0,000$ i $p < 0,004$; ANOVA). W pierwszej grupie testy post hoc (Newmana-Keulsa) „wskazały” na znacząco mniejsze dawki neuroleptyków klasycznych versus wysokie dawki Zyprexy i Zolafrenu, natomiast w drugiej grupie na znacząco mniejszą dawkę risperidonu versus wyższe dawki Zyprexy i Zolafrenu.

W tabeli 2 przedstawiono porównanie ekwiwalentów neuroleptyków wymienianych i wprowadzanych w poszczególnych grupach leków (nie uwzględniono dwóch przypadków odstawienia klozapiny). Dla całej grupy wymiana neuroleptyków była bliska istotnego różnicowania ekwiwalentów ($p < 0,07$), gdzie mniejsze dawki (śr. 538 mg, SD 173mg) zastępowano większymi (śr. 574 mg, SD 163 mg).

Porównanie postaci olanzapiny

Wymiana pomiędzy obydwoma postaciami olanzapiny była spowodowana wyłącznie względami formalnymi, tj. zastępowaniem leków w sytuacji wyczerpania zapasów pochodzących od jednego z dostawców. Ogółem w okresie 14 miesięcy dokonano sześciu „całościowych wymian” – obejmujących wszystkich bądź większość stanu aktualnie leczonych chorych (w 2003 roku w miesiącach:

Tabela 2. Porównanie dawek ekwiwalentów neuroleptyków wymienianych i wprowadzanych w poszczególnych grupach leków dla 139 epizodów zamiany leków

Typ zmiany neuroleptyków	Lek wymieniany	Lek wprowadzany	N	p (test T)
ZYP → ZOL	615 (SD 101)	595 (SD 121)	20	ns
ZOL → ZYP	567 (SD 130)	583 (SD 189)	18	ns
ZOL → RIS*	583 (SD 347)	450 (SD 164)	6*	ns*
RIS → ZOL	571 (SD 195)	641 (SD 202)	21	ns
ZYP → RIS*	693 (SD 192)	486 (SD 107)	7*	0,03*
RIS → ZYP	560 (SD 140)	660 (SD 129)	15	ns
ATY → TYP	554 (SD 144)	488 (SD 109)	12	ns
TYP → ATY	434 (SD 156)	589 (SD 168)	27	0,001
TYP + ATY → KLO	420 (SD 105)	487 (SD 106)	13	ns

ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, RIS – risperidon, ATY – neuroleptyki atypowe, TYP – neuroleptyki typowe, TYP + ATY – neuroleptyki typowe i atypowe łącznie, KLO – klozapina, * – niska liczebność (wynik niestabilny)

Tabela 3. Porównanie dawek w miligramach dwóch postaci olanzapiny (Zyprexa, Zolafren) zamienianych krzyżowo w trakcie leczenia

	Lek wymieniany (miligramy)			Lek wprowadzany (miligramy)			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
ZYP → ZOL	21,3	4,3	20	21,0	5,5	20	ns (0,849)
ZOL → ZYP	19,4	5,1	18	20,3	7,6	18	ns (0,679)
p	ns (0,221)			ns (0,745)			

ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren

I, III, IX, X, XI oraz w 2004: I). W ten sposób doszło do 38 skrzyżowań terapii u 34 pacjentów (u czterech z nich wymiany dokonywano dwukrotnie). Porównanie dawkowania poszczególnych grup leków przedstawiono w tabeli 3.

Zastosowanie klozapiny

Klozapina została zastosowana u 13,4% pacjentów (15 osób w grupie 112), a zarazem uczestniczyła w 10,6% zamian (w odniesieniu do 141 epizodów, a 12,6% w odniesieniu do 103 epizodów). We wszystkich przypadkach była to już co najmniej trzecia kuracja neuroleptykiem podczas aktualnej hospitalizacji. W 13 z tych przypadków klozapina pozostała po wymianie ostatecznym lekiem, przy czym w czterech z nich augmentowano ją dodatkowo litem i lamotryginą. W dwóch przypadkach, z powodu nietolerancji (napad drgawkowy i zaburzenia ciśnienia), została zastąpiona innym neuroleptykiem.

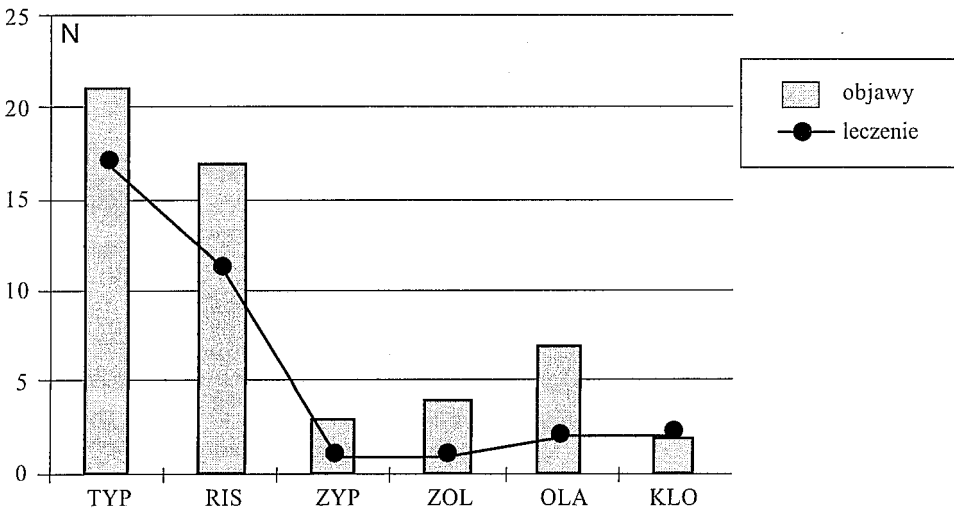
Profil objawów ubocznych i leczenie korygujące

Przed wymianą neuroleptyków objawy uboczne ujawniły się ogółem w 47 przypadkach na 141 prowadzonych terapii, co w 32 przypadkach doprowadziło do wprowadzenia leczenia korygującego. W 8 przypadkach na 47 (17%) zakwalifikowano objawy uboczne jako uzasadniające zmianę wykorzystywanego środka. Po przestawieniu neuroleptyków objawy uboczne stwierdzano u 34 pacjentów, a leczono z ich powodu 20 osób.

Na wykresie 5 i wykresie 6 zaprezentowano częstość objawów ubocznych związanych z poszczególnymi neuroleptykami przed i po wymianę, a także podejmowane w związku z tym leczenie korygujące. Profil objawów ubocznych był w całości zgodny z charakterystyką produktów i obejmował głównie objawy pozapiramidowe występujące w grupach neuroleptyków typowych i risperidonu, zaś leczenie korygujące obejmowało przeważnie podawanie środków cholinolitycznych (antyparkinsonowskich) i benzodiazepin.

Wykres 5

Objawy uboczne przed wymianą neuroleptyków oraz podjęte w związku z tym leczenie korygujące. Bezwzględne liczebności dla N 141 epizodów wymiany neuroleptyków w zależności od wycofanego leku



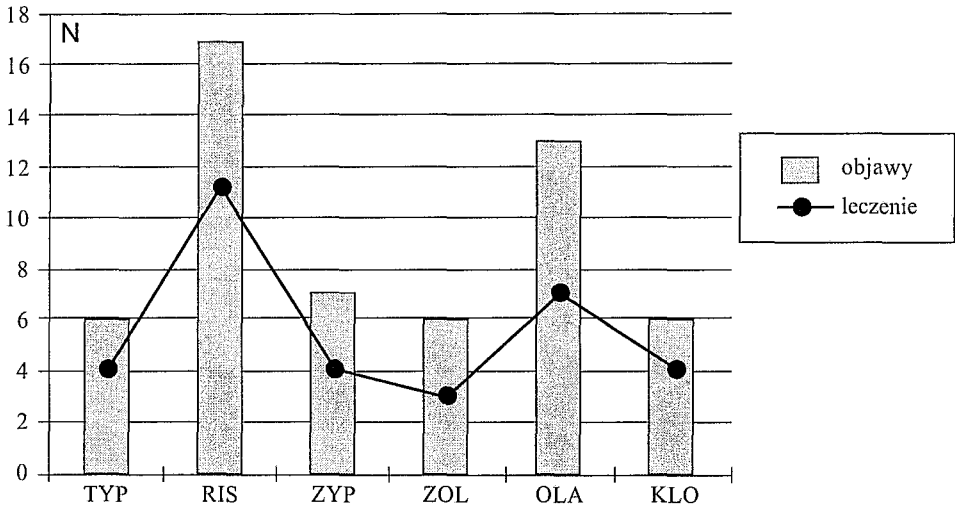
TYP – neuroleptyki typowe, RIS – risperidon, ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, OLA – olanzapina łącznie, KLO – klozapina

Porównując częstość występowania objawów ubocznych przed i po zamianie neuroleptyków stwierdzono (χ^2), że:

- leczeniu olanzapiną towarzyszyło istotnie statystycznie mniej ($p < 0,033$) objawów ubocznych w porównaniu z grupami (łącznie) neuroleptyków typowych i risperidonu,

Wykres 6

Objawy uboczne po wymianie neuroleptyków oraz podjęte w związku z tym leczenie korygujące. Bezwzględne liczebności dla N 141 epizodów wymiany neuroleptyków w zależności od wprowadzonego leku



TYP – neuroleptyki typowe, RIS – risperidon, ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, OLA – olanzapina łącznic, KLO – klozapina

- podczas leczenia olanzapiną stosowanych było mniej środków korygujących objawy uboczne w porównaniu z grupami neuroleptyków typowych i risperidonu, co jednak tylko zbliżyło się do poziomu istotnego statystycznie (najprawdopodobniej ze względu na niską liczebność próby; $p = 0,085$).

Okresy hospitalizacji od zamiany neuroleptyków do wypisu ze szpitala

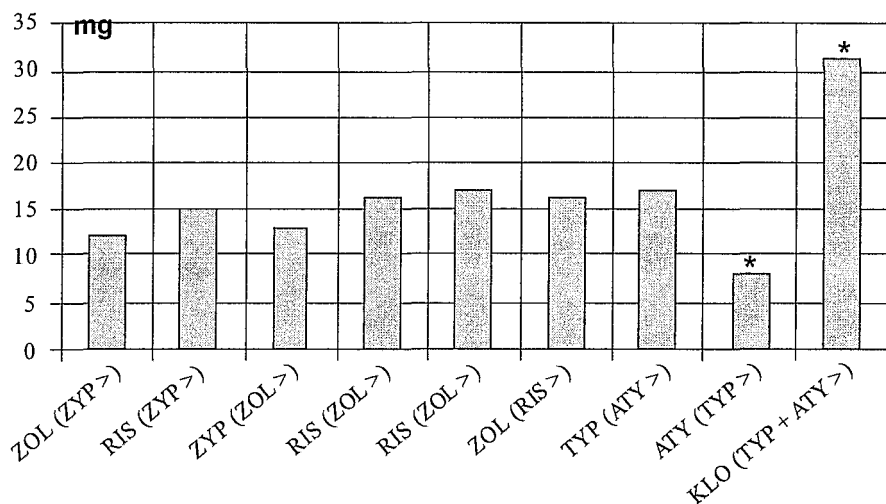
Biorąc za podstawę całą grupę 141 zmian neuroleptyków (ze wskazań klinicznych i ze względów „podażowych”), oceniono długość dalszego pobytu w szpitalu już po dokonanej wymianie. Wyniki zaprezentowano na wykresie 7.

Efekt dla całej grupy okazał się istotny statystycznie ($p < 0,000$; ANOVA) i testy post hoc (Newmana-Keuls) „wskazały” na kontrast między krótkim pobytom w grupie pacjentów przyjmujących neuroleptyki klasyczne (praktycznie wyłącznie formy depot), a relatywnie dłuższą hospitalizacją chorych otrzymujących klozapinę. Ogólnie, w całej grupie, oczekiwanie na wypis przeciętnie trwało dalsze 17 dni (SD 12) po wymianie neuroleptyków.

Wpływ preferencji lekarzy

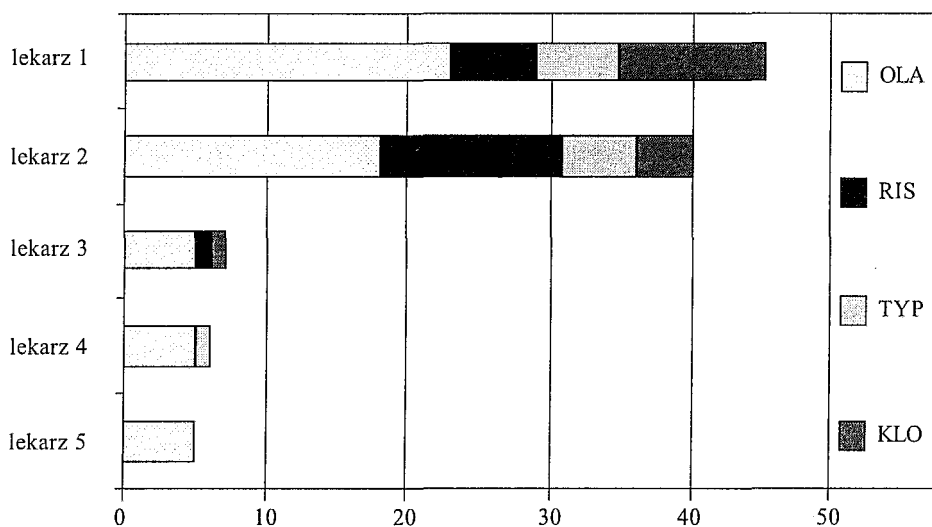
Preferencje lekarzy dla określonych neuroleptyków oraz indywidualną częstość dokonywanych przez nich przestawień zaprezentowano na wykresie 8 (uwzględniając 103 epizody zmian „ze względów klinicznych”). Spośród ośmiu lekarzy zatrudnionych w oddziale, trzech nie wprowadziło do leczenia żadnych zmian spełniających kryteria niniejszej pracy.

Wykres 7
Okresy hospitalizacji od zmiany neuroleptyku do wypisu ze szpitala dla grupy
141 epizodów wymiany leków



1. ZYP – Zyprexa, ZOL – Zolafren, RIS – risperidon, ATY – neuroleptyki atypowe, TYP – neuroleptyki typowe, TYP+ATY – neuroleptyki typowe i atypowe łącznie, KLO – klozapina,
2. w nawiasach wskazano neuroleptyki zastępowane, np. (ZYP >) oznacza, że w tej grupie pacjentów wycofano wcześniej Zyprexa
3. * grupa zmiennych, które w teście Newmana-Kuelsa, uległy istotnemu różnicowaniu

Wykres 8
Neuroleptyki wprowadzane do terapii (podczas 103 epizodów wymiany leków).
Preferencje pięciu lekarzy oraz częstość dokonywanych przez nich zmian.



OLA – olanzapina, RIS – risperidon, TYP – neuroleptyki typowe, KLO – klozapina

Dyskusja

Dane demograficzne i epidemiologiczne

Kwalifikacja do grupy, o ile leczenie przyniosło poprawę i możliwy był wypis, nawet jeśli w znacznej części przypadków (21%) doszło do tego po kolejnej (co najmniej drugiej) wymianie neuroleptyków, spowodowała, że należy rozpatrywać wyniki całej pracy przede wszystkim w kategoriach potwierdzenia generalnej efektywności leczenia (a nie tylko, jako np. skutku lepszej bądź gorszej tolerancji leków czy wycinkowej umiejętności doboru dawek). Są badacze, dyskutujący czy o zamianie neuroleptyków decyduje brak satysfakcji z pierwszego leku czy wybór kolejnego, ale powszechnie jest podejście traktujące zamianę leków, jako każdorazowo ich ocenę „holistyczną”, wyważoną, biorącą równocześnie pod uwagę wszystkie zalety i wady (Hugenholtz i in., 2004).

Należy zastrzec, iż profil kategorii diagnostycznych w grupie 112 pacjentów (Tabela 1) nie odzwierciedlał ogólnych proporcji leczonych w oddziale za pomocą neuroleptyków atypowych, co wynikało przede wszystkim z założenia pracy, by analizować tylko przypadki bez polipragmazji, podczas terapii których dochodzi do wymiany neuroleptyków. Tak ukształtowała się grupa badana o dość „zachowawczym” – jak na współczesne zastosowania neuroleptyków atypowych – składzie diagnostycznym, tj. z dominacją psychoz schizofrenicznych.

W porównaniu z 12-procentowym wykorzystaniem neuroleptyków atypowych w latach 2000–2001 w lubelskich szpitalach psychiatrycznych (Bartyzel i in., 2003), praca ujawniła kilkakrotny wzrost zastosowań tej grupy leków. Równocześnie, w roku 2003 w Polsce, udział form atypowych w ramach wykorzystania całej klasy neuroleptyków osiągnął zaledwie 15% „rynku recept”.

Neuroleptyki wymieniane i wprowadzane

Niski udział neuroleptyków klasycznych (wykres 1) był w znacznym stopniu zdeterminowany ich ograniczonym wykorzystywaniem w oddziale, co wynika – jak już wcześniej podnoszono – z odmienności warunków, w jakich funkcjonują placówki stacjonarne i ambulatoria. Generalnie, trend do preferencji olanzapiny w czasie wyborów kolejnego środka był zgodny z obserwacjami w dużych liczebnie, długoterminowych i/lub wielośrodkowych badaniach (Hugenholtz i in., 2004; Masand i Berry, 2000; Pelagotti i in., 2004). Z kolei najlepszą proporcję „wprowadzania” do „usuwania” z terapii posiadała klozapina, choć w ograniczonej wielkością grupie. Taki stan nie jest zaskoczeniem, znaczenie tego leku jest ugruntowane, ale też ugruntowana jest wiedza o potencjalnych objawach niekorzystnych (Kane i in., 2003).

Dawki neuroleptyków

Należy podkreślić, iż nie porównywano dawek bezpośrednio przed wymianą i po wymianie neuroleptyków, lecz ich maksymalne dawki (ekwiwalenty), z całego okresu leczenia przed i po. W ten sposób unikano wnikania się w techniczne i chronologiczne aspekty zamiany leków (np. ich stopniowej redukcji lub

podnoszenia dawek). Tym samym odnoszono się również do kwestii oceny przebiegu całej terapii, gdyż według wielu algorytmów, stosowanie odpowiednio wysokich dawek jest krokiem poprzedzającym następny etap, właśnie zamianę leków (Kane i in., 2003). Jednak brak istotnego zróżnicowania większości spośród zmiennych z tabeli 2 oznaczał, iż dawki maksymalne nie w każdym przypadku decydowały o efektywności (wprowadzanych) bądź nieefektywności (odstawianych) neuroleptyków.

Można jedynie przypuszczać, że niższe dawkowanie neuroleptyków klasycznych i risperidonu wynikało z chęci uniknięcia indukcji objawów ubocznych. Istotnie, w grupach leczonych nimi stwierdzono gorszą tolerancję terapii (wykres 5 i wykres 6). Z kolei generalny wzrost dawek neuroleptyków po wymianie można uznać za dyskutowanie korzystniejszego składu leków w zakresie stosunku skuteczności do bezpieczeństwa.

Porównanie postaci olanzapiny

Objęcie analizą 14 miesięcy – od 01.01.2003 do 29.02.2004 r. – wynikało z zamiaru porównywania obu postaci olanzapiny w okresach ich analogicznej dostępności. Przed 01.01.2004 nie posiadaliśmy Zolafrenu, a równocześnie do 29.02.2004 r. dysponowaliśmy swobodnie Zyprexą.

Wyniki wszystkich uwzględnionych w badaniu zmiennych wskazują na ekwiwalentność obu postaci olanzapiny (na podstawie analizy: dawek w miligramach i jednostkach przeliczeniowych, profilu objawów ubocznych, profilu opcjonalnego leczenia korygującego, dynamiki w czasie, możliwości wzajemnego krzyżowania terapii). W przypadkach krzyżowania terapii (tabela 3) zwraca uwagę, iż przedstawianie następowało bezproblemowo przy bezwzględnie wysokich dawkach obu postaci olanzapiny.

Zastosowanie klozapiny

Badanie potwierdziło walory tego leku, jako wiarygodnego środka w terapii schizofrenii o niekorzystnym przebiegu (Kane i in., 2003). Grupa pacjentów z przewagą negatywnych cech o progresywnym obrazie, w 13 na 15 przypadków uzyskała poprawę i została wypisana. Jednocześnie pojawiły się istotne objawy niekorzystne, które wykluczyły zastosowanie środka w 2 przypadkach i ograniczyły liczebność leczonej grupy w ogóle.

Profil objawów ubocznych i leczenie korygujące

Przed wymianą neuroleptyków, objawy uboczne terapii zgłaszało 33% pacjentów, natomiast po wymianie – 14%. Poziom ten jest uśrednieniem profili bezpieczeństwa neuroleptyków atypowych oraz klasycznych i wraz z „ubywaniem” tych ostatnich w trakcie wymiany – poprawił się, zbliżając do wskaźników obserwowanych w grupach leczonych wyłącznie neuroleptykami atypowymi (np. 6% w pracy Bartyzel i in., 2003). Wyniki generalnie potwierdzają ogólną prawidłowość wymiany neuroleptyków starszych na nowsze: dochodzi do poprawy efektywności przy spadku objawów ubocznych (Hugenholtz i in., 2004; Lee i in., 2002).

Warto zauważyć, iż nawet, jeżeli wymienia się lek z powodu objawów ubocznych, istnieje pewna bezwładność tych objawów, jak np. skutków prolaktynemii. Wprawdzie w naszej pracy wykazaliśmy bezwzględny spadek liczby objawów ubocznych, to nie mniej przekonującym wskaźnikiem ogólnej poprawy był spadek częstości stosowania terapii korygujących te objawy.

Okresy hospitalizacji od zamiany neuroleptyków do wypisu ze szpitala

W wyniku analizy danych zaprezentowanych na wykresie 7 nie ustalono istotnych różnic pomiędzy większością z porównywanych leków. Założenie, że lek lepszy skraca pobyt w szpitalu, niekoniecznie musi się sprawdzać, biorąc pod uwagę różne czynniki, np. determinującą rolę limitów czasu hospitalizacji narzucanych oddziałom przez system opieki zdrowia. Zauważalne były natomiast tendencje do stosowania neuroleptyków depot w ostatniej, przedwypisowej fazie leczenia (co pozornie skracało czas pobytu) oraz stosowanie klozapiny w przypadkach lekoopornych (co faktycznie wydłużało pobyt, zwłaszcza w powiązaniu z dodatkową koniecznością stopniowego podnoszenia dawek klozapiny).

Wpływ preferencji lekarzy

Jak widać na wykresie 8, dwóch najaktywniejszych w dokonywaniu zmian lekarzy wprowadzało neuroleptyki w całym, potencjalnym ich wyborze.

Uwagi końcowe

Należy przypomnieć, iż – jak każda naturalistyczna praca – ma ona swoje zalety i wady. Dostarcza danych najbliższych rzeczywistym praktykom terapeutycznym w psychiatrii, ale z drugiej strony mniejsze jest jej zaawansowanie metodyczne. Prace obu typów dostarczają zbliżonych, a przede wszystkim uzupełniających się wniosków.

Pomimo dobrych intencji psychiatrów i danych typu *evidence-based*, to często wyłącznie system refundacji dyktuje, którymi środkami kończą się kuracje szpitalne, podobnie jak rola lekarza często polega jedynie na dopasowywaniu przypadku do ezoterycznej definicji „schizofrenii lekoopornej”. Dyskontynuacja jednego i zaufanie do drugiego środka jest „aktem” ustosunkowania się do właściwości leków. I o ile abstrahować od otwartości bądź dławiących efektów systemu refundacyjnego, ocena wyłaniająca się z naszej pracy potwierdza wyższą skuteczność i tolerancję neuroleptyków atypowych.

Wnioski

1. Wymiana neuroleptyków na formy atypowe sprzyjała poprawie skuteczności i bezpieczeństwa terapii prowadzonych za pomocą tej klasy leków w warunkach szpitalnych.

2. Środkiem, który po wymianie neuroleptyków, ujawnił w największej grupie pacjentów najkorzystniejszy profil działań klinicznych okazała się olanzapina, zaś w grupie chorych z niekorzystnym przebiegiem schizofrenii – kłozapina.
3. Obie postacie olanzapiny (Zyprexa i Zolafren) nie różniły się w zakresie ocenianych parametrów: poziomu stosowanych dawek, okresów terapii, częstości stosowania dodatkowych leków, możliwości ich krzyżowej wymiany oraz bezpieczeństwa i skuteczności.

Piśmiennictwo

1. Bartyzel M., Łoza B., Mosiołek A. (2003): Neuroleptyki atypowe: zasady doboru u pacjentów leczonych w Klinice Psychiatrii AM w Lublinie. *Badania nad Schizofrenią*, 4, 11–16.
2. Bazire S.: *Psychotropic drug dictionary*. Fivepin Publishing, Salisbury, 2003.
3. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al.: Aripiprazole Study Group: Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology* 2003, 166, 391–399.
4. Gutierrez B., Zhao Z., Wang P.F. et al.: Schizophrenia dosing of atypical antipsychotics for inpatients with schizophrenia. 156th. APA Annual Meeting 2003, San Francisco.
5. Hugenholtz G.W., Heerdink E.R., Nolen W.A. et al.: Less medication switching after initial start with atypical antipsychotics. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004, 14, 1–5.
6. Jiménez J., Herranz S., Bovio H. et al.: Tolerability and effectiveness of three methods of switching to quetiapine. 15th. ECNP 2002, Abstract Book, NR177.
7. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D.: Expert Consensus Guidelines for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, suplement 12, 95–97.
8. Kirov G.K., Murray R.M., Seth R.V. et al.: Observations on switching patients with schizophrenia to risperidone treatment. Risperidone Switching Study Group. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95, 439–443.
9. Lee C.T., Conde B.J., Mazlan M. et al.: Switching to olanzapine from previous antipsychotics: a regional collaborative multicenter trial assessing 2 switching techniques in Asia Pacific. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 569–576.
10. Malla A.K., Norman R.M., Kotteda V. et al.: Switching from therapy with typical antipsychotic agents to risperidone: long-term impact on patient outcome. *Clin. Ther.* 1999, 21, 806–817.
11. Masand P.S., Berry S.L.: Switching antipsychotic therapies. *Ann. Pharmacother.* 2000, 34, 200–207.
12. Pelagotti F., Santarlasci B., Vacca F. et al.: Dropout rates with olanzapine or risperidone: a multi-centre observational study. *Eur. J. Clin. Pharm.* 2004, 59, 905–909.
13. Taylor D., Paton C., Erwin R.: *The Maudsley 2003 Prescribing Guidelines*. Martin Dunitz, London, 2003.
14. McEvoy J.P., Scheffler P.L., Frances A. (red.). *Treatment of schizophrenia*. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, suplement 11, 1–80.
15. WHO, World Health Organisation (1992): *International Classification of Diseases. Tenth Revision. Diagnostic Criteria for Research. ICD-10-DCR*. Geneva, WHO.
16. Winans E.A.: Switching antipsychotics: A balanced approach to ease the transition. *Current Psychiatry Online* 2003, 2, 8.