

## Ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτικοί στη θεραπεία

Ψυχιατρική 2014, 25:241–244

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σχιζοφρένεια που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί ένα κλινικά δυσεπίλυτο πρόβλημα. Παρά την εισαγωγή των 2ης γενιάς αντιψυχωτικών υπολογίζεται ότι περίπου 20 έως 30% των ασθενών με σχιζοφρένεια δεν βελτιώνονται με την αντιψυχωτική αγωγή και στην κλινική τους εικόνα προεξάρχουν σοβαρά και εμμένοντα θετικά συμπτώματα.<sup>1</sup>

Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικοί στη θεραπεία. Παρόλο που δεν υπάρχουν γενικώς αποδεκτά κριτήρια για την ανθεκτικότητα στη θεραπεία οι περισσότερες μελέτες<sup>2</sup> και κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες<sup>1,3-5</sup> αποδέχονται το κριτήριο της «φαρμακευτικής ανθεκτικότητας», δηλαδή τη μη επίτευξη κλινικής βελτίωσης μετά από χορήγηση 2 διαφορετικών αντιψυχωτικών σε επαρκείς δόσεις και για χρονική περίοδο 2–8 εβδομάδων. Τα κριτήρια αυτά προτάθηκαν από τους Kane et al<sup>6</sup> στην πρώτη μελέτη που τεκμηρίωσε την υπεροχή της κλοζαπίνης έναντι της χλωροπρομαζίνης στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με σχιζοφρένεια ανθεκτικών στη θεραπεία.

Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρέπει πρώτα να ελεγχθεί η παρουσία παραγόντων που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή πριν χαρακτηριστούν ως ανθεκτικοί στη θεραπεία. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται η επιβεβαίωση της διάγνωσης της σχιζοφρένειας, ο αποκλεισμός συννόσησης με άλλη ψυχική διαταραχή ή η λήψη ουσιών, οι έντονες παρενέργειες της αγωγής, η χορήγηση ανεπαρκών δόσεων, η ανεπαρκής διάρκεια θεραπείας, η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία και φαρμακοδυναμικοί παράγοντες. Εάν διαπιστωθεί η παρουσία κάποιου από τους ανωτέρω παράγοντες θα πρέπει να γίνουν θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή του, ενώ προτείνεται και η μέτρηση των επιπέδων του δραστικού παράγοντα στο πλάσμα.

Εφόσον η διάγνωση της ανθεκτικότητας στη θεραπεία τεκμηριωθεί η κλοζαπίνη παραμένει ο παράγοντας 1ης θεραπευτικής επιλογής και συστήνεται από τις σημαντικότερες διεθνείς κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες. Συστήνεται σε επαρκείς δόσεις (300–850/900 mg/day) για τουλάχιστον 3 έως 6 μήνες θεραπείας, με σταδιακή τιτλοποίηση και εβδομαδιαίο έλεγχο των λευκοκυττάρων για τις πρώτες 18 εβδομάδες της θεραπείας.

Υπάρχει πολύ καλή τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της κλοζαπίνης στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών, αλλά και στην αντιμετώπιση ασθενών με βίαιη συμπεριφορά ή υψηλό κίνδυνο αυτοκτονικότητας και αποτελεί τον μοναδικό παράγοντα με τη σχετική ένδειξη από τον FDA, ήδη από το 1990. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 212 μελετών που συμπεριελάμβαναν 43.049 ασθενείς η κλοζαπίνη παρουσίασε το υψηλότερο μέγεθος επίδρασης (effect size) ως προς την αποτελεσματικότητά και μάλιστα με μεγάλη διαφορά από τα υπόλοιπα αντιψυχωτικά.<sup>7</sup> Παρόλη την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητά της, η κλοζαπίνη συνταγογραφείται σε μικρή αναλογία ασθενών και είναι χαρακτηριστικό ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες μόνον ένα ποσοστό 2% με 3% των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια λαμβάνει κλοζαπίνη.<sup>8</sup>

Στις περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στην κλοζαπίνη συστήνεται είτε η συνδυασμένη θεραπεία, δηλαδή η συγχορήγηση της με ένα δεύτερο αντιψυχωτικό, είτε στρατηγικές ενίσχυσης, δηλαδή συγχορήγηση με άλλους παράγοντες. Η συγχορήγηση κλοζαπίνης με ένα δεύτερο αντιψυχωτικό αποτελεί μία συνήθη κλινική πρακτική, αλλά δεν υποστηρίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, διότι τα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει επαρκής ερευνητική τεκμηρίωση. Σε μετα-ανάλυση 14 διπλών τυφλών μελετών οι Taylor et al<sup>9</sup> διαπιστώνουν μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική υπεροχή στη συγχορήγηση κλοζαπίνης και ενός 2ης γενιάς αντιψυχωτικού συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Οι Sommer et al<sup>10</sup> σε μετα-ανάλυση 29 διπλών τυφλών μελετών συγχορήγησης αντιψυχωτικού, αλλά και ενίσχυσης με άλλους παράγοντες, καταλήγουν ότι μόνον η συγχορήγηση με σουλιπρίδη υπερέιχε του εικονικού φαρμάκου και σχολιάζουν ότι η τεκμηρίωση για συνδυασμένη χορήγηση κλοζαπίνης

είναι ελάχιστη και μη επαρκής. Οι Barbui et al<sup>11</sup> στη δική τους μετα-ανάλυση διαπιστώνουν ελαφρά υπεροχή στην συγχορήγηση κλοζαπίνης και ενός 2ου αντιψυχωτικού σε 10 ανοιχτές τυχαιοποιημένες μελέτες, σε αντίθεση όμως με 6 διπλές τυφλές μελέτες με εικονικό φάρμακο οι οποίες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά καταλήγουν ότι από κλινικής σκοπιάς το κύριο μήνυμα είναι ότι ένα 2ο αντιψυχωτικό έχει περιορισμένο ή κανένα πλεονέκτημα.

Από τη φαρμακολογική σκοπιά είναι περισσότερο αποδεκτός-λογικός ο συνδυασμός ενός αντιψυχωτικού με χαμηλές αντινοτοπαμινεργικές ιδιότητες, όπως η κλοζαπίνη με έναν παράγοντα ισχυρής συγγένειας με τους υποδοχείς ντοπαμίνης όπως η αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, ρισπεριδόνη, σουλπιρίδη. Για τον λόγο αυτόν ο περισσότερο μελετημένος συνδυασμός είναι η συγχορήγηση κλοζαπίνης με ρισπεριδόνη.

Πολλοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ως στρατηγικές ενίσχυσης της θεραπείας με κλοζαπίνη. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται το λίθιο, το βαλπροϊκό, οι βενζοδιαζεπίνες, τα αντικαταθλιπτικά, η λαμοτριγίνη, η τοπιραμάτη, καθώς και πειραματικοί παράγοντες όπως αγωνιστές των NMDA υποδοχέων, Ω-3 λιπαρά οξέα και αντιφλεγμονώδη. Για τους παράγοντες αυτούς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους στην αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων στους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς σε συγχορήγηση με κλοζαπίνη. Μόνον οι Sommer et al<sup>10</sup> διαπιστώνουν υπεροχή της συγχορήγησης λαμοτριγίνης με κλοζαπίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο σε 2 διπλές τυφλές και 3 ανοιχτές τυχαιοποιημένες μελέτες. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της World Federation of Societies of Biological Psychiatry<sup>1</sup> στις στρατηγικές ενίσχυσης για την αντιμετώπιση ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια συμπεριλαμβάνεται με κατηγορία τεκμηρίωσης Β και επίπεδο σύστασης 3 μόνον ο συνδυασμός κλοζαπίνης και λαμοτριγίνης για τους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς, ενώ ο συνδυασμός κλοζαπίνης και λίθιου επίσης με κατηγορία βαθμό τεκμηρίωσης Β και επίπεδο σύστασης 3 προτείνεται για ασθενείς με επιπρόσθετη συναισθηματική συμπτωματολογία.

Η κλοζαπίνη εξακολουθεί να αποτελεί το φάρμακο αναφοράς για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια. Η ανθεκτικότητα στη θεραπεία εξακολουθεί και σήμερα να συνδέεται άμεσα με την παρουσία θετικών συμπτωμάτων, παρόλο που οι μακροχρόνιοι θεραπευτικοί μας στόχοι για τη σχιζοφρένεια έχουν σήμερα διευρυνθεί περιλαμβάνοντας ακόμη και την επιδίωξη της ανάρρωσης. Έτσι πεδία όπως η κοινωνική και γνωστική λειτουργικότητα, καθώς και παράμετροι της ποιότητας ζωής δεν περιλαμβάνονται στον ορισμό της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας. Για τον λόγο αυτόν πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι απαιτείται μία ευρύτερη προσέγγιση και ορισμός της ανθεκτικότητας ασθενών στη θεραπεία.<sup>12</sup>

**Ιωάννης Νηματούδης**

Καθηγητής Ψυχιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## Βιβλιογραφία

1. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012, 13:318–378
2. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011, 133:54–62
3. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1–56
4. NICE clinical guideline 178, Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management Issued: February 2014, last modified: March 2014
5. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11th Edition, 2012
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45:789–796
7. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013, 382:951–962
8. Essock SM. New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) 51st Annual Meeting, American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP). Abstract No 63. June, 2011
9. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012, 125:15–24
10. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012, 38:1003–1011
11. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009, 35:458–468
12. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012, 197:1–6