

VLIV ADJUVANTNĚ PODÁVANÉHO ARIPIPRAZOLU NA METABOLICKÉ PŘÍZNAKY U NEMOCNÝCH SCHIZOFRENIÍ LÉČENÝCH KLOZAPINEM

původní práce

Kristýna Minářová^{1,2}
Jiří Masopust²
Dita Protopopová-Kalnická²
Radovan Malý³
Jan Bažant²

¹Psychiatrické oddělení
Nové Město nad Metují,
Oblastní nemocnice Náchod

²Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

³I. interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

Kontaktní adresa:

MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopjir@seznam.cz

Práce byla podpořena projektem
PRVOUK P37/03

SOUHRN

Minářová K, Masopust J, Protopopová-Kalnická D, Malý R, Bažant J. Vliv adjuvantně podávaného aripiprazolu na metabolické příznaky u nemocných schizofrenií léčených klozapinem

Léčba klozapinem je indikována zejména v případě farmakoresistentní schizofrenie. Nárůst hmotnosti a metabolické příznaky jsou častými nežádoucími účinky klozapinu. Popisujeme kazuistickou sérii 13 pacientů léčených kombinací klozapinu s aripiprazolem. Při ročním sledování jsme zaznamenali významný pokles hmotnosti a zlepšení psychopatologie. V souladu s literárními údaji a našimi výsledky nabízíme možnost této kombinace v případě, že klozapin nelze zaměnit za jiné antipsychotikum a pacient má některý z kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Klíčová slova: aripiprazol, klozapin, schizofrenie, metabolické příznaky.

SUMMARY

Minářová K, Masopust J, Protopopová-Kalnická D, Malý R, Bažant J. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole on metabolic symptoms in schizophrenia patients treated with clozapine

Treatment with clozapine is indicated in the pharmacoresistant schizophrenia. Frequent adverse effects associated with clozapine include weight gain and metabolic adverse effects. We present a case series of 13 patients treated with the combination of clozapine and aripiprazole. After one year of follow-up we have observed a significant weight loss and alleviation of psychopathology in the treated individuals. In accordance with the literature we suggest the benefit of described combination in cases where the clozapine can't be switched to another antipsychotic and the patients already have some of the cardiovascular risk factors.

Key words: aripiprazole, clozapine, schizophrenia, metabolic symptoms.

ÚVOD

Nemocní schizofrenií ve srovnání s obecnou populací umírají více než dvakrát častěji na kardiovaskulární onemocnění (KVO). U pacientů s psychózou je 1,5–2krát vyšší výskyt rizikových faktorů KVO – obezity, diabetu, hypertenze, dyslipidémie a kouření. Na vyšší nemocnosti a úmrtnosti psychotických pacientů z důvodu somatického onemocnění oproti běžné populaci se vedle genetických předpokladů podílí jejich životní styl společně s vlivem antipsychotické terapie. Studie Tiihonen et al.¹ ukázala, že antipsychotika druhé generace (A2G) nejsou zdaleka jedinou příčinou zvýšené úmrtnosti. Pacienti užívající antipsychotika měli nižší mortalitu z jakékoliv příčiny než neléčení nemocní. Oproti očekávání byla s nejnižším rizikem mortality (celkové, z důvodu suicidia i z důvodu ischemické choroby srdeční) spojena léčba klozapinem. Nicméně tato studie ukázala, že délka života nemocných schizofrenií se sice mírně prodlužuje, ale nadále se zvyšuje rozdíl oproti normální populaci. U ostatních totiž, i přes epidemii obezity a diabetu ve světě, průměrná délka života roste.

Přestože klozapin díky vysoké antipsychotické účinnosti² a antisuicidálnímu efektu³ snižuje celkovou mortalitu, jeho nežádoucí účinky vyžadují velkou pozornost.⁴

Léčba klozapinem může být spojena s kardiometabolickými nežádoucími účinky: nárůstem hmotnosti, hyperglykemií (případně vznikem diabetu mellitu 2. typu), dyslipidemií a hypertenzí.⁵ Obezita snižuje kvalitu života nemocných⁶ a jejich adherenci k léčbě.⁷

U pacientů léčených klozapinem je převod na jiné antipsychotikum z důvodu nárůstu hmotnosti a metabolických příznaků obtížný pro vysoké riziko relapsu psychózy. Dietní a režimová opatření většinou nemají dostatečný efekt vzhledem k přítomné symptomatice, nedostatečné motivaci, chybění náhledu a omezené spolupráci nemocných i nízké dostupnosti somatické péče pro pacienty s diagnózou schizofrenie.

Racionální neurobiologické zdůvodnění a předpoklad účinnosti a snášenlivosti bez významného rizika interakcí má kombinace klozapinu s aripiprazolem.⁸ Aripiprazol ve většině případů nezvyšuje tělesnou hmotnost a nevede k dyslipidémii a je řazen mezi kardiálně a metabolicky „šetrná“ antipsychotika.⁹ Některé kazuistiky¹⁰ a studie¹¹ ukazují příznivý vliv adjuvantně podávaného aripiprazolu na tělesnou hmotnost a lipidový metabolismus pacientů léčených klozapinem.

SOUBOR A METODIKA

Provedli jsme retrospektivní analýzu souboru 13 pacientů (ženy $n = 4$) léčených pro psychózu na Psychiatrické klinice FN v Hradci Králové kombinací aripiprazolu s klozapinem (tab. 1). Deset pacientů mělo diagnózu schizofrenního onemocnění (F 20.x) a tři schizoafektivní poruchy (F 25.x). Medián doby podávání klozapinu před nasazením aripiprazolu byl 36 měsíců. Všichni nemocní v souboru byli v invalidním důchodu. Aripiprazol byl přikombinován z důvodu nárůstu hmotnosti při léčbě klozapinem, rozvoje metabolických příznaků a subkompenzaci psychózy ve smyslu přetrvávání pozitivní nebo negativní symptomatiky. Sledovali

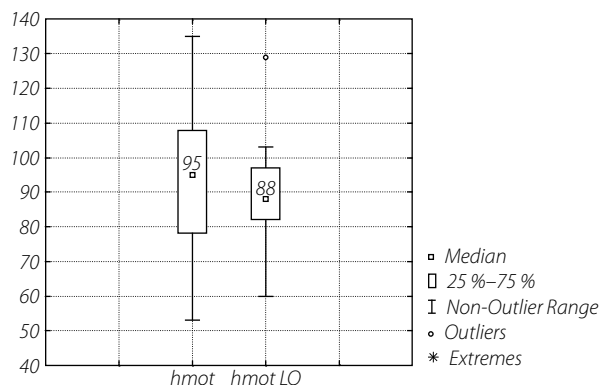
Tab. 1. Charakteristiky souboru

	Průměr (SD)	Rozmezí	Medián
Věk (roky)	37 (13,43)	22–61	35
Délka trvání onemocnění (roky)	16 (9,45)	2–35	11
Doba léčby klozapinem (měsíce)	96,61 (118,92)	2–384	36

jsme rizikové faktory pro kardiometabolická onemocnění: tělesnou hmotnost, BMI (Body Mass Index), hladinu celkového cholesterolu, LDL (low density lipoprotein) cholesterolu, HDL (high density lipoprotein) cholesterolu, index aterogenity (IA = cholesterol-HDL/HDL), TAG (triglyceridy) a glykémii. Zaznamenávali jsme popsané nežádoucí účinky adjuvantní terapie, dávku klozapinu a aripiprazolu a užití přídatné medikace (antidepresiva, stabilizátory nálady, benzodiazepiny). Psychopatologii jsme hodnotili pomocí stupnice CGI (Clinical Global Improvement). Nemocní byli vyšetřeni před započítáním léčby aripiprazolem a dále po 3, 6 a 12 měsících. Ověřovali jsme předpoklad, že kombinovaná léčba povede ke snížení hmotnosti a zlepšení metabolických příznaků při hodnocení po 12 měsících. Demografická data, metabolické parametry a farmakoterapii jsme vyjádřili průměrem se směrodatnou odchylkou a mediánem. Vzhledem k nízkému počtu pacientů v souboru jsme použili data z posledního sledovaného hodnocení – LOCF (last observation carried forward). Na zpracování rozdílů mezi hodnotami byl použit Wilcoxonův párový test a Znaménkový test, za signifikantní byl považován rozdíl na hladině významnosti $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Při posledním sledování (medián LOCF 12 měsíců) kombinované léčby jsme zaznamenali signifikantní pokles BMI (medián 31,5 vs. 29,14; $p = 0,027$), hmotnosti (medián 95 vs. 88; $p = 0,027$) a indexu aterogenity (medián 2,9 vs. 2,6; $p = 0,04$; obr. 1 a 2). Významně se zvýšila glykémie (medián 5,3 vs 5,7; $p = 0,019$). U hladin celkového cholesterolu a TAG byl patrný trend ke snížení. Významně se nezměnily hladiny HDL a LDL. Došlo k celkovému klinickému zlep-



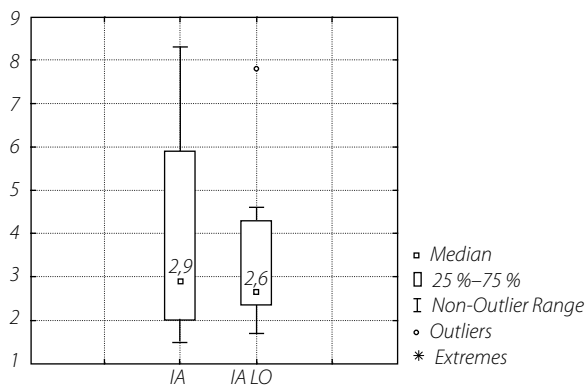
Graf 1. Tělesná hmotnost (kg) před započítáním a při posledním sledování kombinované léčby (LOCF, medián 12 měsíců)

Tab. 2. Dávky antipsychotik, tělesné parametry, laboratorní hodnoty a psychopatologie před nasazením aripiprazolu a po 1 roce kombinované léčby

Proměnná	n	Před nasazením			LOCF (medián 12 měsíců)			p
		Průměr (SD)	Rozmezí	Medián	Průměr (SD)	Rozmezí	Medián	
Dávka CLO (mg)	12	354,17 (109,66)	200–500	325	337,50 (144,80)	150–600	350	NS
Dávka ARI (mg)	13	--	--	--	15,96 (5,82)	7,5–30	15,0	--
CGI	13	3,46 (1,33)	2–6	3	2,15 (0,8)	1–3	2	p = 0,004 ZT
BMI	13	30,87 (6,08)	20,4–43,1	31,5	29,29 (4,76)	23,15–41,2	29,14	p = 0,027 ZT
Hmotnost (kg)	13	93,86 (21,7)	53–135	95	88,84 (17,15)	60–129	88	p = 0,027 ZT
Cholesterol (mmol/l)	13	5,42 (1,1)	4,18–7,98	5,2	4,96 (1,46)	3,8–8,6	4,38	p = 0,096* ZT
HDL (mmol/l)	11	1,24 (0,43)	0,68–2,29	1,23	1,25 (0,32)	0,79–1,94	1,21	NS
LDL (mmol/l)	10	3,13 (0,69)	2,36–4,38	2,94	2,94 (0,97)	2,08–5,14	2,62	NS
IA	11	3,76 (2,21)	1,5–8,3	2,9	2,94 (1)	1,7–4,6	2,6	p = 0,04 WMP
TAG (mmol/l)	9	2,24 (2,37)	0,76–8,47	1,66	1,38 (0,44)	0,8–2,31	1,34	p = 0,05* WMP
Glykémie (mmol/l)	13	5,28 (0,72)	4,2–6,8	5,3	5,72 (0,74)	3,9–6,7	5,7	p = 0,019 WMP

CLO: klozapin, ARI: aripiprazol, BMI: body mass index, CGI: Clinical Global Impression, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, IA: index aterogenity, TAG: triglyceridy, WMP: Wilcoxonův párový test, ZT: Znaménkový test, LOCF: last observation carried forward

*Nejedná se o statistickou významnost, ale je přítomen trend.

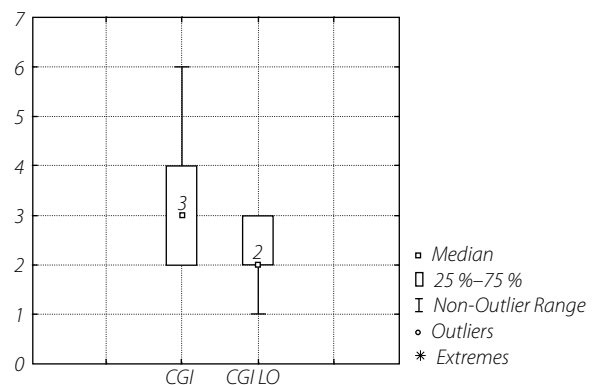


Graf 2. Index aterogenity před započítím a při posledním sledování kombinované léčby (LOCF, medián 12 měsíců)

šení hodnoceného stupnicí CGI (medián 3 vs. 2; p = 0,004; obr. 3). Podrobné výsledky jsou uvedeny v tab. 2.

DISKUSE

Kombinace klozapinu s aripiprazolem nemá významné farmakokinetické interakce. Vysvětlení pro snížení hmotnosti a zlepšení metabolických příznaků při uvedené kombinaci můžeme hledat v odlišném ovlivnění dopaminových, histaminových a serotoninových receptorů oběma léky. Blokáda dopaminových receptorů je spojena s útlumem motoriky a poklesem aktivity a může vést k nárůstu hmotnosti. Léčba parciálním agonistou D₂ receptorů aripiprazolem dává



Graf 3. CGI před započítím a při posledním sledování kombinované léčby (LOCF, medián 12 měsíců)

předpoklad zvýšení aktivity a motivace ke zdravému životnímu stylu a stravování. Aripiprazol má slabší afinitu k histaminovým H₁ receptorům, jejichž blokáda vede k nárůstu hmotnosti. Aripiprazol je parciálním agonistou serotoninových 5-HT_{2C} receptorů ovlivňujících chuť k jídlu, klozapin naopak antagonistou. Při kombinované léčbě může dojít ke snížení vazby klozapinu na tento receptor.¹²

U nemocných v našem souboru došlo ke snížení hmotnosti a částečně se zmírnily metabolické příznaky. V několika případech bylo možné snížit dávku klozapinu. Pacienty z tohoto souboru nadále sledujeme. U dvou z nich se klozapin podařilo úplně vysadit. Snížování dávky bylo velmi pozvolné. V obou případech byl klozapin vysazen po 4 letech kombinované léčby. Oba pacienti jsou ve stabilizova-

ném stavu, není patrná pozitivní symptomatika a výrazně se zlepšily negativní příznaky. Zvýšení hladin glykémie bylo statisticky významné, ale ještě v rámci normálního rozmezí hodnot. Nežádoucí účinky jsme pozorovali u čtyř pacientů (dvakrát extrapyramidové příznaky, jedenkrát enuréza a akatize). Před zahájením adjuvantní terapie tři pacienti užívali antidepressiva a dva benzodiazepiny. Na konci sledování kombinované léčby (LOCF 12 měsíců) nebylo třeba podávat žádnou přídatnou medikaci.

Limitacemi studie jsou retrospektivní uspořádání a malý počet pacientů v souboru. Psychopatologie pomocí stupnice CGI byla hodnocena retrospektivně podle popisu stavu v dokumentaci ošetřujícím lékařem, který nemocné dlouhodobě léčil.

Naše výsledky jsou v souladu s již publikovanými daty. V šestitýdenní studii Hendersona¹³ došlo k významnému snížení hmotnosti, BMI, hladiny cholesterolu a TAG beze změn ve skóre PANSS. Jiná práce zahrnující 62 pacientů naopak ukázala vliv adjuvantní terapie aripiprazolem na negativní příznaky a pokles hladiny TAG a prolaktinu.¹⁴ Ve dvojité slepé randomizované studii Fleischhacker et al.¹¹ se oproti placebo významně snížily hmotnost (–2,53 vs. –0,38 kg; $p < 0,001$) a BMI, zmenšil se obvod pasu, poklesly hladiny cholesterolu a LDL. Nebyly významné změny ve skóre PANSS, ale pouze v CGI. Recentní italské studie prokázaly celkové zlepšení psychopatologie, funkčních schopností a metabolických parametrů během kombinované léčby

klozapinu s aripiprazolem.^{15,16} V jednoróční prospektivní studii došlo vedle zlepšení metabolických parametrů také ke zlepšení pozitivních, negativních, afektivních příznaků a obsedantně-kompulzivní symptomatiky. Při adjuvantní léčbě aripiprazolem se navíc zlepšilo subjektivní prožívání antipsychotické léčby.¹⁷ V uvedených pracích nebyly zaznamenány žádné farmakokinetické interakce, ojediněle se vyskytly extrapyramidové příznaky.

Některé kazuistiky a studie popisují účinnost kombinované léčby aripiprazolem a klozapinem u farmakorezistentní schizofrenie či schizoafektivní poruchy, u psychotické fáze bipolární poruchy nebo obsedantně-kompulzivních příznaků u nemocných schizofrenií.^{18,19,20} Další výzkum ukáže, zda se jedná o možné další indikace uvedené kombinace antipsychotik.

ZÁVĚR

Adjuvantní podání aripiprazolu ke klozapinu může být účinnou a bezpečnou léčbou u nemocných s nárůstem hmotnosti, metabolickými příznaky a přetrvávající psychotickou symptomatikou. Tyto změny jsou předpokladem pro lepší subjektivní prožívání antipsychotické léčby, adherenci k léčbě a zlepšení kvality života nemocných. K potvrzení dosavadních nálezů budou potřeba další randomizované kontrolované studie.

LITERATURA

- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 600–610.
- Kerwin RW, Bolonna AA. Is clozapine antisuicidal? *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 187–190.
- Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 411–422.
- Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134–144.
- Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 565–567.
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004; 66: 51–57.
- Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1386–1392.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *Prescribing guidelines in psychiatry*. 11th ed. London: Willey-Blackwell 2012; 666.
- Masopust J, Tůma I, Libiger J. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 435–437.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115–1125.
- Mossaheb N, Spindelegger C, Asenbaum S, Fischer P, Barnas C. Favourable results in treatment-resistant schizophrenic patients under combination of aripiprazole with clozapine. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 502–505.
- Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 142–147.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720–731.
- De Risio A, Pancheri A, Simonetti G et al. Add-on of aripiprazole improves outcome in clozapine-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1112–1116.
- Muscattello MR, Bruno A, Pandolfo G et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011; 127: 93–99.
- Chang JS, Lee NY, Ahn YM, Kim YS. The sustained effects of aripiprazole-augmented clozapine treatment on the psychotic symptoms and metabolic profiles of patients with refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 282–284.
- Hsu WY, Lee CI, Chiu NY, Kahn DA. Aripiprazole in treatment-refractory schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 221–226.
- Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M et al. Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*; 2010; 6: 30–35.
- Englisch S, Esslinger C, Inta D et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 227–229.