

# Jakie jest optymalne dawkowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych? Praktyczny przewodnik oparty na dostępnych dowodach

Rona J. Hu, MD

- Wraz z upływem czasu dawki atypowych leków przeciwpsychotycznych się zmieniły w stosunku do zatwierdzonych przez amerykańską Food and Drug Administration.
- Zmiana ta jest skutkiem badań klinicznych, uzgodnionych wytycznych oraz badań z użyciem PET.
- Dawki domięśniowe mogą się znacznie różnić od doustnych.

## Streszczenie

*Schizofrenia jest ciężką chorobą, która może być przyczyną przewlekłego upośledzenia funkcjonowania. Obecnie podstawą jej leczenia są atypowe leki przeciwpsychotyczne. Chociaż lekarze mogą stosować przede wszystkim dawki zalecane przez FDA, to jednak informacje i doświadczenie zdobyte w wyniku stosowania znacznie szerszego zakresu dawek mogą prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia rekomendowanych dawek. Celem tego artykułu jest opracowanie - na podstawie wyników badań klinicznych, uzgodnionych wytycznych ekspertów oraz wyników badań z użyciem PET - praktycznego przewodnika dla lekarzy. Ponieważ u chorych na schizofrenię często występują urojenia i zaburzenia poznawcze, uzyskanie współpracy ze strony chorego może być trudne zarówno w ostrych przypadkach, jak i w stanach przewlekłych. U chorych na schizofrenię celowe może być stosowanie leków w postaci doustnej lub domięśniowej, zależnie od stadium choroby, a ponieważ dawka domięśniowa nie może być po prostu ekstrapolowana z doustnej, ciągle żywa jest dyskusja nad dawkowaniem. Do atypowych leków przeciwpsychotycznych, które zostały zaakceptowane przez FDA, należą: kłozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon, aripiprazol i paliperidon. W czasie powstawania tego artykułu FDA dopuściła do użytku trzy nowe leki - iloperidon, asenapinę i palmitynian paliperidonu o przedłużonym działaniu, podawany domięśniowo. Dlatego w przypadku tych trzech leków nie ma wystarczającego piśmiennictwa ani dowodów sugerujących stosowanie dawek innych niż przyjęte przez FDA. Uwzględniono je jednak w artykule, aby zapewnić jego kompletność.*

## Wstęp

Schizofrenia dotyka ok. 1% populacji.<sup>1</sup> Jej objawy, do których można zaliczyć urojenia, halucynacje i dezorganizację zachowania oraz sposobu mówienia,<sup>2</sup> powodują dolegliwości zarówno ostre, jak i przewlekłe. Mogą to być ostre ataki, często wymagające hospitalizacji, jak również chroniczne upośledzenie wszystkich aspektów życia zawodowego i społecznego. Szacuje się, że przyczyną zgonu 15% osób dotkniętych tą chorobą może być samobójstwo.<sup>1</sup> Dlatego oczywiste jest, że tak istotne jest leczenie, które mogłoby zapobiec takim dramatycznym skutkom.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne, zwane także lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, są obecnie podstawą leczenia schizofrenii. Istnieją również wskazania do sto-

sowania większości z nich podczas epizodów manii oraz w innych stadiach choroby afektywnej dwubiegunowej. Problem odpowiedniego dawkowania jest niezwykle istotny - zbyt mała dawka może skutkować tym, że pacjent nadal będzie narażony na występowanie objawów psychotycznych i związanych z nimi potencjalnie groźnych konsekwencji. Z kolei zbyt duża dawka może powodować poważne działania niepożądane. Lekarz mógłby uważać, że dawki z przedziału przyjętego przez FDA są dawkami standardowymi.<sup>3</sup> Są jednak inne źródła informacji - artykuły recenzowane przez specjalistów, w tym także przeglądy piśmiennictwa oraz wytyczne uzgodnione przez ekspertów,<sup>4,5</sup> jak również zakrojone na szeroką skalę badania z wykorzystaniem grupy kontrolnej<sup>6</sup> oceniające wyni-

Dr Hu, Clinical Associate Professor of Psychiatry, Stanford University School of Medicine, Medical Director, Acute Psychiatric Inpatient Unit, Stanford Hospital and Clinics, California.

Dr Hu otrzymuje honoraria i współpracuje z biurami prasowymi następujących firm: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Pfizer.

Dr Hu pragnie podziękować dr. Charlesowi DeBattście za zaproponowanie jej napisania tego przeglądu oraz kolegom, personelowi oraz pacjentom w Stanford za wszystko, czego się od nich nauczyła.

Adres do korespondencji: Rona J. Hu, MD, Clinical Associate Professor of Psychiatry, Stanford University School of Medicine, 401 Quarry Rd, Stanford, CA 94305-5723, Stany Zjednoczone; e-mail: ronahu@stanford.edu.

ki leczenia, kazuistyczne informacje o stosowaniu leków (dane z Intercontinental Medical Systems National Disease and Therapeutic Index zbierane podczas badania skuteczności interwencji klinicznych za pomocą leków przeciwpsychotycznych [CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness]),<sup>7</sup> badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET),<sup>8</sup> w których szuka się bezpośrednich dowodów na łączenie się z receptorami neuroprzekazników. Celem tego artykułu jest zebranie informacji z niektórych z tych źródeł i przedstawienie ich w formie praktycznego przewodnika dawkowania atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W tekście omówione zostały zarówno doustne, jak i domięśniowe postaci atypowych leków przeciwpsychotycznych. Ta klasa leków psychiatrycznych jest wyjątkowa, ponieważ obejmuje także leki w postaci domięśniowej o działaniu szybkim i przedłużonym, które okazują się bardzo pomocne w leczeniu tych chorych. Należy jednak pamiętać, że ich dawki nie mogą być po prostu ekstrapolowane z dawek odpowiadających im leków podawanych doustnie.<sup>9,10</sup> Przykładowo jeśli dostępność biologiczna leku w postaci doustnej będzie mała, to wymagane będzie stosowanie jego względnie dużej dawki. Ale ten sam lek w postaci zastrzyków domięśniowych o przyspieszonym działaniu będzie znacznie skuteczniejszy, dlatego też jego dawka wyrażona w miligramach będzie mniejsza. Podobnie w przypadku podawania tego samego leku w postaci domięśniowej o długim działaniu – dawki nie będzie można wyliczyć przez zwykłe pomnożenie dawki dziennej leku podawanego doustnie przez liczbę dni między iniekcjami.

Szybko działające leki domięśniowe są podawane praktycznie wyłącznie hospitalizowanym chorym w przypadkach ostrego pobudzenia i agresywnego zachowania lub gdy sąd podjął decyzję o przymusowym leczeniu. Natomiast długo działające leki domięśniowe, zwane także lekami depot, mogą być stosowane w leczeniu ambulatoryjnym pacjentów, którzy mieli problemy ze stosowaniem się do zaleceń.

W niniejszym artykule atypowe leki przeciwpsychotyczne pojawiają się w kolejności, w jakiej były zatwierdzone przez FDA do użytku w Stanach Zjednoczonych: klopazyna, risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, iloperidon i asenapina. Liczne leki przeciwpsychotyczne I generacji (zwane także neuroleptykami lub typowymi lekami przeciwpsychotycznymi) w większości przypadków nie są obecnie wykorzystywane jako leki pierwszego wyboru, dlatego nie zostały omówione. W artykule znalazło się także miejsce na spojrzenie w przyszłość, na leki, które w czasie gdy artykuł był pisany,

znajdowały się w fazie opracowania lub ostatnio pojawiły się na rynku.

### Zmiany w zalecanych dawkach

Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Psychiatrycznego<sup>11</sup> (American Psychiatric Association, APA) mówią, że „zalecana dawka to taka, która jest skuteczna i jednocześnie nie powoduje działań niepożądanych, które subiektywnie trudno jest tolerować. Doświadczanie nieprzyjemnych działań niepożądanych może skutkować długotrwałym niestosowaniem się do zaleceń i nieprzyjmowaniem leków”. Są to bardzo ważne kryteria, ale nie zawsze łatwe do spełnienia. Testy kliniczne, które prowadzą do wydania wstępnej zgody przez FDA, zwykle mają na celu wyznaczenie takiego przedziału dawek, który spełniałby powyższe wymagania. Nie znaczy to, że stosowany lub zalecany przedział nie zmienia się wraz z upływem czasu. Przeciwnie, ma to miejsce stosunkowo często, a dzieje się tak z dwóch powodów.

Pierwszym z nich jest praktyka koncertów farmaceutycznych, które podczas wstępnych badań leków dobierają chorych wedle ścisłych kryteriów włączenia i wyłączenia tak, aby uzyskać zgodę FDA. Przykładowo w badaniach rzadko biorą udział chorzy z współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi bądź somatycznymi albo tacy, którzy nadużywali lub nadużywają substancji psychoaktywnych. W rezultacie chorzy uczestniczący w takich badaniach mogą się różnić od tych spotykanych w codziennej praktyce lekarskiej. Badania takie jak CATIE<sup>6</sup> dzięki mniejszej liczbie kryteriów wyłączających (np. dopuszczając do udziału pacjentów nadużywających substancji) badają bardziej reprezentatywną grupę osób dotkniętych schizofrenią. Badanie CATIE stało się wyznacznikiem dla innych, ponieważ wzięła w nim udział duża grupa pacjentów, a w porównaniu uwzględniono wszystkie dostępne w tamtym czasie atypowe leki przeciwpsychotyczne z reprezentatywną grupą leków przeciwpsychotycznych I generacji. Należy jednak pamiętać, że możliwość i zdolność do brania udziału w długotrwałym badaniu, w trakcie którego trzeba m.in. udzielać odpowiedzi na szczegółowe pytania kwestionariuszowe, mogą same w sobie oznaczać, że w porównaniu z chorymi niebiorącymi udziału w badaniach oceniane osoby funkcjonowały lepiej, a nasilenie urojeń i zaburzeń poznawczych było u nich mniejsze. W miarę jak lekarze zapoznają się z działaniem leku, mogą zauważać, że w ostrzejszych przypadkach wymagane są jego większe dawki albo że niektórzy pacjenci gorzej znoszą działania niepożądane niż badani podczas testów. W rezultacie w przypadku wielu leków zauważalna jest tendencja do stosowania więk-

szych dawek niż wstępnie zatwierdzone przez FDA; choć przynajmniej w jednym wypadku – risperidonu – stosuje się dawki mniejsze od wstępnie zalecanych.

Innym powodem, dla którego zmieniany jest zakres zalecanych dawek, są przypadki, kiedy wyniki badań wykazują pożądany stopień wiązania receptorów przy dawkach większych lub mniejszych niż zakres podany przez FDA. Zdaniem Kapura i wsp.<sup>8</sup> rozwiązaniem problemu dawkowania może być ocena wiązania prowadzona w warunkach *in vivo*. Ponieważ wszystkie obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne, w tym neuroleptyki, łączą się z receptorami dopaminowymi D<sub>2</sub>, za pomocą badania PET z zastosowaniem wiązania rakloprydu [11C] możliwe okazało się wykazanie związku stopnia wiązania z D<sub>2</sub> ze skutecznością kliniczną i nasileniem działań niepożądanych. Dzięki temu można określić okno terapeutyczne, w którym u większości pacjentów osiąga się największe korzyści. W przypadku leków wchodzących obecnie na rynek możliwa jest więc obiektywna weryfikacja zalecanej dawki.

### Plan artykułu

Leki zostały wymienione w takim porządku, w jakim zostały dopuszczone do użytku przez FDA. W tabeli znajduje się ich przegląd, natomiast w tekście podane są szczegółowe informacje. Omówienie każdego leku zaczyna się od przedstawienia wskazań zatwierdzonych przez FDA zgodnie ze stanem obowiązującym we wrześniu 2009 roku. Następnie przedstawiono dawki zatwierdzone przez FDA dla leków podawanych doustnie. Zaznaczono również, jeśli dawka początkowa jest różna od dawki docelowej. Na stronie internetowej FDA<sup>12</sup> zamieszczono dokumentację procesu rejestracji wszystkich leków obecnie dopuszczonych do użytku, w tym analizy podstawowych badań klinicznych, w których ustalono przedział zaaprobowanych dawek. W dalszej kolejności przedstawiono dawki zalecane w wytycznych APA<sup>11</sup> (które zostały opracowane na podstawie badań Patient Outcomes Research Team [PORT]<sup>4</sup>). Dalej skupiono się na porównaniu wyników badań CATIE<sup>6</sup> ze średnimi dawkami, jakie były przepisywane chorym na schizofrenię w Stanach Zjednoczonych w czasie, gdy prowadzone były te badania. Następnie przedstawiono najnowsze wytyczne panelu ekspertów (Expert Consensus Guidelines).<sup>5</sup> Są one przydatnym wskaźnikiem, który pokazuje, jak zmieniały się dawki zalecane przez uznanych ekspertów w dziedzinie leczenia schizofrenii i zaburzeń psychicznych. Korzystali oni zarówno z wyników dostępnych wówczas badań, jak i informacji gromadzonych w codziennej praktyce klinicznej – jest to mniej formalne, ale potencjalnie

użyteczne źródło wiedzy. Artykuł przedstawia zakres zalecanych dawek i maksymalną dawkę, które zostały podane w wytycznych APA i wytycznych panelu ekspertów, ale należy pamiętać, że są one opiniami bazującymi jedynie na wynikach badań przeprowadzonych przez inne podmioty. Nie wszystkie wymienione leki zostały zbadane przy użyciu PET, a spośród tych, które były, nie dla wszystkich podano konkretny przedział zalecanych dawek. Jeśli dane te są dostępne, to zostały opisane w tym artykule. Z myślą o czytelnikach, którzy chcieliby sięgnąć do materiałów źródłowych, przytoczone zostały także artykuły recenzowane przez specjalistów. Nie uwzględniono plakatów i prezentacji, których wyniki nie zostały opublikowane. W tekście zaznaczono, jeśli lek jest dostępny również w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (orally disintegrating tablet, ODT). Tabletki w tej postaci są szczególnie przydat-

ne w sytuacjach, gdy pacjenci mają trudności z przelknięciem, są niesubordynowani i mogą je wypluć lub gdy żyją w takim otoczeniu, w którym zdobycie wody do popicia tabletki przysparzałoby dodatkowych trudności. Dawkowanie ODT jest na razie takie samo jak ich tradycyjnych odpowiedników. Domięśniowe formy leków są wymieniane jako ostatnie niezależnie od tego, czy jest to lek o szybkim, czy o przedłużonym działaniu. Każdy akapit może być opatrzone dodatkowymi uwagami odnoszącymi się do danego leku (np. dotyczącymi stężeń w osoczu lub współwystępowania leków, które mogą wpływać na wielkość dawki albo też mechanizmów działania).

### Klozapina

Klozapina była pierwszym lekiem tej klasy dopuszczonym do użytku przez FDA w Stanach Zjednoczonych. Od tego czasu udowod-

niono jej skuteczność w przypadku pacjentów niereagujących na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi.<sup>13</sup> Uważa się ją za prekursora wszystkich atypowych leków przeciwpsychotycznych. Jej początkowa dawka jest znacznie mniejsza niż docelowa ze względu na ryzyko wystąpienia drgawek przy zbyt szybkim zwiększaniu dawki. Zgodnie z wytycznymi FDA dawka początkowa powinna wynosić 25 mg i nie powinna być zwiększana szybciej niż 25-50 mg/24 h. Przyjęty przez FDA przedział dawek 100-900 mg nie zmienił się. W badaniach PORT<sup>4</sup> ustalono zalecaną dawkę w przedziale 150-600 mg/24 h. W wytycznych panelu ekspertów<sup>5</sup> ustalono najwyższą końcową dawkę stosowaną w ostrej fazie leczenia na 850 mg.<sup>5</sup> Jeśli chodzi o stężenie w osoczu, to spośród obecnie dostępnych atypowych leków przeciwpsychotycznych klozapina jest wyjątkowo łatwa do zanalizowania dla przeciętnego lekarza. Ponad 50% eksper-

#### TABELA

**Przedziały dawek dla atypowych leków przeciwpsychotycznych (doustnych i domięśniowych) na podstawie FDA i innych źródeł\*\***

Lek	Wskazania do stosowania przyjęte przez FDA	Dawka doustna zaakceptowana w badaniu PORT	Średnia dawka (zakres); Średnia dawka w badaniu CATIE (zakres)	Wytyczne panelu ekspertów: dawka maksymalna (zakres)	Domięśniowa dawka leku zaakceptowana przez FDA: działanie przyspieszone i długie działanie	Uwagi
Klozapina	Schizofrenia	Początkowa: 25 Docelowa: 100-900	PORT: (150-600)	850 (300-600)	Nie dotyczy	
Risperidon	Schizofrenia, epizody manii	4-16	PORT: 3,8 (2-8); CATIE: 3,9 (1,5-6)	10,5 (2,5-6,5)	25-75 co 2 tygodnie	
Olanzapina	Schizofrenia, epizody manii	5-20	PORT: 14 (10-30) CATIE: 20,1 (7,5-30)	40 (10-25)	10 przyspieszone działanie (nie z benzodiazepiną)	
Kwetiapina	Schizofrenia, epizody manii, epizody depresji	300-800	PORT: 388 (300-800) CATIE: 543,4 (200-800)	950 (300-800)	Nie dotyczy	
Ziprasidon	Schizofrenia, epizody manii	40-160	PORT: 125 (120-200) CATIE: 112,8 (40-160)	180	20 przyspieszone działanie	Doustnie razem z posiłkiem
Aripiprazol	Schizofrenia, epizody manii, profilaktyka choroby afektywnej dwubiegunowej	10-30	PORT: (10-30)	30 (10-30)	9,75 przyspieszone działanie (postać gotowa [premixed])	
Paliperidon	Schizofrenia	3-12	Nie dotyczy	Nie dotyczy	39-234 co 4 tygodnie	Domięśniowa postać o długim działaniu; niedawno dopuszczona do użytku
lloperidon	Schizofrenia	Początkowa: 2 (1 dwa razy dziennie) Docelowa: 12-24	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Niedawno dopuszczony do użytku
Asenapina	Schizofrenia, epizody manii	10 10-20	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Podjęzykowo; niedawno dopuszczona do użytku

\*Ta tabela stanowi jedynie przegląd zagadnienia. Szczegółowe informacje znajdują się w tekście

\*\*Wszystkie liczby wyrażają dawki podane w mg

FDA – Food and Drug Administration, PORT – Patient Outcomes Research Team, CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

Hu R.J. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 10. 2009.

tów biorących udział w tym panelu przyznało, że miało dostęp do badań stężenia we krwi tylko dla klozapiny, haloperidolu i kaprynia-haloperidolu. Według ekspertów klozapina była lekiem, w przypadku którego badanie stężenia w osoczu było najbardziej przydatne w praktyce klinicznej.<sup>5</sup> Ponad 50% korzystało z badania stężenia klozapiny w osoczu w celu monitorowania podatności na działanie leku, a 88% wykorzystywało je na etapie dostosowywania dawki, przede wszystkim wtedy, gdy reakcja na lek była nieodpowiednia lub gdy występowały działania niepożądane. Oprócz zwykłych tabletek dostępne są także ODT, dla których przedział zalecanych dawek oraz sposób dostosowywania dawki jest taki sam [w Polsce lek nie jest dostępny w postaci tabletek ODT – przyp. tłum.]. Obecnie lek nie jest dostępny w formie domięśniowej ani w postaci o przyspieszonym, ani o przedłużonym działaniu. Badania z zastosowaniem PET pozwoliły ustalić profil łączenia klozapiny, który różni się od innych leków przeciwpsychotycznych (np. z taką samą siłą wiąże się z receptorami  $D_1$  i  $D_2$ <sup>14</sup>).

## Risperidon

Nie ma szczegółowych zaleceń, w jaki sposób dostosowywać dawkę risperidonu. Dawka początkowa zmienia się w zależności od grupy, na której prowadzono badanie, i od stopnia dotkliwości objawów. FDA zaaprobowła dawkę z przedziału 4-16 mg/24 h w leczeniu schizofrenii, ale powtarzające się od tego czasu zbieżne wyniki badań doprowadziły do ich zmniejszenia. W badaniach PORT<sup>4</sup> ustalono zalecaną dawkę w przedziale 2-8 mg/24 h. Panel ekspertów określił największą końcową dawkę stosowaną w ostrej fazie leczenia na 10,5 mg. Badania stężenia w osoczu nie są łatwo dostępne, ale analizy wskazują, że może ono być zaburzone przez interakcje z cytochromem P450 (CYP). Może to być także spowodowane paleniem tytoniu, dlatego w przypadku osób palących tytoniu może być wymagane zwiększenie dawki. Podobnie jak klozapina risperidon jest dostępny w formie ODT, w przypadku których dawki nie różnią się od tych zalecanych przy stosowaniu zwykłych tabletek. Risperidon jest lekiem, dla którego dobrze zmierzono przy użyciu PET wiązanie z receptorami dopaminowymi  $D_2$  i serotoninowymi 5-HT<sub>2A</sub> u chorych na schizofrenię. Nyberg i wsp.<sup>15</sup> wykazali, że dawka 4 mg/24 h „powinna być odpowiednią dawką początkową do osiągnięcia efektu przeciwpsychotycznego przy zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych u większości pacjentów” oraz że dawka  $\geq 6$  mg/24 h „będzie prawdopodobnie wywoływać niepotrzebne zbyt silne blokowanie receptorów D, co prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia pozapi-

ramidowych działań niepożądanych”. Wyniki tych badań zostały także potwierdzone przez innych badaczy.<sup>16</sup>

Do niedawna risperidon był jedynym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym dostępnym w wersji domięśniowej o długim działaniu. Zalecana dawka początkowa to 25 mg dla większości pacjentów i 12,5 mg w szczególnych przypadkach. Ponieważ jest on wytwarzany w technologii mikrodrażetek, które uwalniają lek w momencie, gdy ich ścianki są metabolizowane, ważne jest, aby jeszcze przez trzy tygodnie stosować lek w postaci doustnej. To również oznacza, że jego dawkę należy zwiększać powoli, nie częściej niż przy co drugiej iniekcji. Dawki  $>75$  mg co dwa tygodnie nie zostały zaaprobowane. Obecnie nie ma leku o szybkim działaniu w wersji domięśniowej.

## Olanzapina

*Physician's Desk Reference*<sup>3</sup> zaleca początkową dawkę olanzapiny na poziomie 5-10 mg/24 h dla chorych na schizofrenię i 10-15 mg/24 h dla osób z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, co nie odbiega znacząco od zaaprobowanej dawki docelowej. Maksymalna dawka zalecana przez FDA wynosi 20 mg, ale jest to jedyny przypadek, w którym w praktyce zmierza się w kierunku większych dawek.<sup>17</sup> Przykładowo w badaniu CATIE podawano dawki do 30 mg/24 h, przy czym nawet średnie dawki wynosiły  $>20$  mg. W badaniu PORT zalecana dawka była utrzymywana na poziomie 10-30 mg/24 h, a najwyższa, dawka końcowa stosowana w ostrej fazie leczenia (acute dose) ustalona przez panel ekspertów to 40 mg, czyli dwa razy więcej niż maksimum określone przez FDA. Z drugiej strony w przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą Kinon<sup>19</sup> nie zauważył różnicy w skuteczności leku podawanego w dawkach 10, 20 i 40 mg. Olanzapina jest także dostępna w postaci ODT i dawkuje się ją podobnie jak w przypadku zwykłych tabletek.

Podstawowa dawka leku w formie domięśniowej o przyspieszonym działaniu wynosi 10 mg.<sup>19,20</sup> Ulotka informacyjna załączona do produktu<sup>21</sup> ostrzega, że lek nie powinien być podawany równocześnie z benzodiazepinami, ponieważ zachodzi wówczas ryzyko depresji czynności oddechowej. W trakcie pisania tego artykułu odmiana leku o długim działaniu była przygotowywana, ale nie uzyskała jeszcze akceptacji FDA.

## Kwetiapina

Dla chorych na schizofrenię zaaprobowana początkowa dawka kwetiapiny w pierwotnej, doustnej formie ustalona została na 25 mg dwa razy dziennie, czyli znacznie mniej niż

dawka docelowa. To sprawia, że u ciężko chorych hospitalizowanych pacjentów dawka musi być zwiększana powoli. Natomiast dochodzenie do dawki docelowej może być kłopotliwe w przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie. Postać leku o przedłużonym uwalnianiu została wprowadzona później [w Polsce nie jest dostępna – przyp. tłum.], ale w badaniach rozpoczęto jej podawanie od razu od dawki 300 mg, która może być przydatna w leczeniu szpitalnym, któremu poddawani są pacjenci z ostrzejszymi objawami chorobowymi. Kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu można też podawać raz dziennie, co sprawia, że dużo łatwiej stosować się do zaleceń lekarza. W wynikach badań PORT<sup>4</sup> zaleca się podawanie dawki z przedziału 300-800 mg/24 h. Panel ekspertów określił najwyższą dawkę końcową stosowaną w ostrej fazie leczenia na poziomie 950 mg<sup>5</sup>, tj. więcej niż maksymalna dawka dopuszczona przez FDA. Stanowisko to wspierają wyniki badań CATIE,<sup>6</sup> w komentarzu do których możemy przeczytać: „To, że większy odsetek pacjentów otrzymujących kwetiapinę i ziprasidon przyjmował maksymalną dawkę dopuszczoną w badaniu, świadczy o tym, że leki te są albo mniej skuteczne, albo wymagają podawania zwiększonych dawek”. Obecnie lek nie jest dostępny w formie domięśniowej o długim ani o przyspieszonym działaniu. W badaniu PET przeprowadzonym przez Kapura i wsp.<sup>22</sup> zbadano wiązanie z  $D_1$  i 5-HT<sub>2A</sub> dla dawek 150-600 mg/24 h i ustalono, że trudno jest określić maksymalne wiązanie z receptorem  $D_2$ , z powodu szybkiego procesu dysocjacji kompleksu kwetiapina receptor. Autorzy zauważyli również, że dla dawek z przedziału 300-600 mg/24 h stopień wiązania z 5-HT<sub>2A</sub> wynosił od 57 do 78%, ale nie wysnuli na tej podstawie wniosku, że jest to podstawowy mechanizm działania tego leku.

## Ziprasidon

Zatwierdzona przez FDA dawka początkowa ziprasidonu to 20 mg dwa razy dziennie, a maksymalna dawka docelowa to 160 mg/24 h lub 80 mg podawane dwa razy dziennie. Tymczasem badanie przy użyciu PET wykazało, że dawka docelowa powinna wynosić co najmniej 120 mg/24 h lub 60 mg dwa razy dziennie.<sup>22</sup> Należy zwrócić szczególną uwagę na to, że lek podawany doustnie musi być przyjmowany razem z pokarmem, ponieważ jego dostępność biologiczna jest znacznie mniejsza przy przyjmowaniu go na pusty żołądek. Przedział zalecanych dawek w badaniu PORT<sup>4</sup> wynosił 120-200 mg/24 h. Najwyższa dawka końcowa stosowana w ostrej fazie leczenia rekomendowana przez panel ekspertów to 180 mg/24 h,<sup>5</sup> ale należy zaznaczyć, że wytyczne te zostały określone w momencie, gdy ziprasidon był stosunkowo no-

wym lekiem i wielu uczestników panelu nie miało z nim dużego doświadczenia. Z tego powodu zaleca się raczej stosowanie do wytycznych FDA. Jak już wspomniano, wyniki badań CATIE<sup>6</sup> wykazały, że ziprasidon wymaga stosowania większych dawek niż te dopuszczone przez FDA, a dowodzi tego większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali maksymalną dawkę dozwoloną w tym badaniu. CATIE było badaniem z podwójnie ślepą próbą, dlatego nie można było zalecać pacjentom, by zawsze przyjmowali lek podczas posiłku. Tezy te znajdują potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych przez Citrome'a i wsp.,<sup>23</sup> w których zauważyli oni, że średnia dawka po wypisaniu pacjenta ze szpitala wynosiła 206 mg/24 h. Z kolei badania Pfizera, koncernu produkującego ziprasidon, obecnie jako efektywne i bezpieczne oceniają dawki 240 i 320 mg/24 h.

FDA dopuściła do stosowania w ostrej fazie leczenia domięśniową dawkę o szybkim działaniu w wysokości 10 mg i 20 mg, czyli znacznie poniżej odpowiednika ziprasidonu w formie podawanej doustnie. To pokazuje, jak zmienia się dostępność biologiczna leku w zależności od sposobu jego podawania.<sup>24</sup> Badania z zastosowaniem PET potwierdzają, że ziprasidon podawany doustnie należy stosować w dawce  $\geq 120$  mg/24 h,<sup>25</sup> ponieważ mniejsze dawki mogą w niewystarczający sposób blokować receptor D, co może wpływać na niedostateczne działanie leku u chorych na schizofrenię.

## Aripiprazol

Przyjęta przez FDA docelowa dawka aripiprazolu zawiera się w przedziale 10-30 mg. Zalecenia co do początkowej dawki różnią się nieznacznie zależnie od zaburzenia, które było badane. We wcześniejszych badaniach<sup>26,27</sup> z udziałem chorych na schizofrenię dawka początkowa wynosiła 10-15 mg i wielu badanych zostało przy tym poziomie. Później, kiedy lek został zatwierdzony także do stosowania w epizodach manii, w kluczowych badaniach<sup>28,29</sup> zaczęto od dawki 30 mg i 85% pacjentów zostało przy niej, a tylko w 15% przypadków ją obniżono. Dawka rekomendowana w badaniach PORT<sup>4</sup> wynosiła 10-30 mg/24 h. Najwyższa dawka końcowa stosowana w ostrej fazie leczenia zalecana przez panel ekspertów to 30 mg/24 h,<sup>5</sup> ale podobnie jak w przypadku ziprasidonu ankietę została przeprowadzona w czasie, kiedy uczestnicy panelu prawdopodobnie mieli stosunkowo niewielkie doświadczenie z tym lekiem. Aripiprazol był pierwszym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym dopuszczonym do leczenia wspomagającego dużej depresji; w tym wypadku zalecane dawki są mniejsze.<sup>30</sup> Na wielkość dawki może wpływać przyjmowanie in-

nych leków, takich jak paroksetyna lub fluoksetyna, które mogą podnieść poziom stężenia leku w osoczu. Środek jest także dostępny w formie ODT, dawkuje się go tak samo jak w przypadku zwykłych tabletek.

Podawany domięśniowo aripiprazol o przyspieszonym działaniu spośród innych atypowych leków przeciwpsychotycznych wyróżnia się tym, że występuje w gotowej postaci (premixed), podczas gdy w przypadku innych leków bezpośrednio przed iniekcją należy dodać do nich podłoże leku. Standardowa dawka podawanego domięśniowo aripiprazolu o przyspieszonym działaniu to 9,75 mg. Podczas pisania tego artykułu odmiana leku o długim działaniu była przygotowywana, ale nie została jeszcze dopuszczona do użytku przez FDA. Grunder i wsp.<sup>31</sup> zbadali przy użyciu PET wiązanie [18F]-fallypridu, żeby określić farmakokinetykę aripiprazolu w mózgu i osoczu u pacjentów chorych na schizofrenię.

## Paliperidon

Zgodnie z zaaprobowaną przez FDA informacją o leku<sup>32</sup> początkowa dawka paliperidonu wynosi 6 mg, a docelowa zawiera się w przedziale 9-12 mg. Paliperidon jest jedynym lekiem z tej klasy, który w niewielkim stopniu jest metabolizowany przez wątrobę, dlatego przy jego stosowaniu można nie rozważać kwestii ewentualnego hamowania lub indukowania aktywności CYP. Może to być korzystne dla wielu pacjentów, którzy oprócz przyjmowanych leków mogą także zażywać substancje nieprzepisane przez lekarza. W tej grupie szczególnie rozpowszechnione jest palenie tytoniu, które w znaczącym stopniu może powodować indukcję enzymów CYP.

Palmitynian paliperidonu - iniekcje o przedłużonym działaniu - został dopuszczony do użytku w czasie pisania tego artykułu. Danym dawkom paliperidonu odpowiadają konkretne dawki palmitynianu paliperidonu. Dla przykładu dawkom paliperidonu 25, 50, 75, 100 i 150 mg odpowiadają dawki 39, 78, 117, 156 i 234 mg palmitynianu paliperidonu. Ulotka załączona do leku informuje:<sup>32</sup> „Leczenie pacjentów należy zaczynać od dwóch zastrzyków w miesiąc naramienny w tygodniowym odstępie (1 dzień: 234 mg, 8 dzień: 156 mg), kolejne iniekcje wykonuje się co miesiąc...”. Stosowanie paliperidonu pod tą postacią może być niezwykle korzystne w leczeniu chorych na schizofrenię, którzy do tej pory mogli korzystać tylko z jednego dostępnego atypowego leku przeciwpsychotycznego o długim działaniu - risperidonu podawanego co dwa tygodnie. Zastrzyki wykonywane raz na miesiąc będą równie wygodne jak stosowanie karpynianu haloperidolu, ale prawdopodobnie

nie będą im towarzyszyć uciążliwe działania niepożądane w postaci symptomów pozapiramidowych.

## Iloperidon

Iloperidon to kolejny lek, który został dopuszczony przez FDA w czasie, gdy ten artykuł był pisany. Nie był on jednak jeszcze dostępny w aptekach. Według ulotki informacyjnej zalecana dawka docelowa wynosi 12-24 mg/24 h, przy czym zaczyna się od 1 mg dwa razy dziennie, potem zwiększa się o 2 mg podawanych dwa razy dziennie następnego dnia, w kolejnych dniach zwiększając ją o 2 mg (dwa razy dziennie), aż do osiągnięcia zamierzonej dawki. Głównym działaniem niepożądanym, na które należy zwrócić uwagę podczas zwiększania dawki, jest hipotonia ortostatyczna. Na razie lek został zatwierdzony jedynie do stosowania w ostrej fazie leczenia u dorosłych chorych na schizofrenię. Zostały już opublikowane wyniki kluczowych testów klinicznych przeprowadzonych przed dopuszczeniem leku do stosowania.<sup>33,34</sup>

## Asenapina

Asenapina także została zaaprobowana przez FDA w trakcie pisania tego artykułu. Dostępne są już wyniki jednego z kluczowych testów klinicznych wykonanych w związku z procedurą dopuszczenia leku do użytku.<sup>35</sup> Wyjątkową zaletą tego leku jest to, że jest dostępny w formie tabletki podjęzykowej. Ma ona te same zalety co ODT, ale jej dostępność biologiczna jest większa. Lek jest szybciej przyswajany, ponieważ nie musi przechodzić przez układ pokarmowy. W przypadku schizofrenii zaaprobowana dawka wynosi 5 mg dwa razy dziennie i nie musi być potem zmieniana. Natomiast w epizodach manii początkowo stosuje się 10 mg dwa razy dziennie. W wynikach badań przytaczanych w ulotce informacyjnej załączonej do leku<sup>36</sup> podaje się, że po pierwszym dniu <10% pacjentów zmniejszyło tę dawkę do 5 mg dwa razy dziennie. Na razie dopuszczono lek do stosowania jedynie w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrymi objawami, ale w przyszłości mogą pojawić się wskazania do leczenia podtrzymującego w przypadkach schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

## Kierunki rozwoju

Przez cały czas prowadzone są badania nad nowymi lekami. Jednym z takich, które nie zostały dopuszczone do użytku, nim ukazał się ten artykuł, jest lurasidon. Również warte uwagi są nowe postaci już istniejących leków. Na przykład w dyskusji o obecnie do-

stępnym formach domięśniowych leków o przyspieszonym działaniu podawanych pacjentom w stanie ostrego pobudzenia lekarze chcieliby mieć możliwość skorzystania z leku pod postacią, która nie wymagałaby wykonywania iniekcji. Pozwoliłoby to uniknąć wystąpienia urazów psychicznych u pacjentów i zapobiegłoby ewentualnemu zranieniu (np. igłą) członków personelu. Takim lekiem, który jest obecnie opracowywany i przygotowywany do zatwierdzenia przez FDA, jest loksapina w postaci wziewnej. Jest to starszy lek przeciwpsychotyczny, wprowadzony przed atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, ale charakteryzuje się o powinowactwem z niektórymi receptorami, na które oddziałują także leki II generacji. Stałe prowadzone są badania nad rozwojem leków, których mechanizm działania byłby podobny do tych już wprowadzonych na rynek, ale także takich, których punktem uchwytu byłyby inne układy neuroprzekaznikowe, czy też takich, które miałyby inny profil wiązania z receptorami. Zagadnienie to przekracza zakres artykułu, niemniej jednak możemy się spodziewać, że w przyszłości dostępne będą nowe narzędzia pomocne w leczeniu schizofrenii i zaburzeń psychotycznych.

## Podsumowanie

Lekarz zajęty pracą mógłby opierać się tylko i wyłącznie na wytycznych FDA. Są to przecież dawki ustalone w wyniku badań cieszących się akceptacją agencji rządowej. Takie podejście nie uwzględniałoby jednak ciągłego procesu uczenia się. Nową prowadzącą na temat leków zdobywamy w trakcie wprowadzenia kolejnych badań oraz – w mniej usystematyzowany sposób – w codziennej praktyce klinicznej, w miarę jak lek jest stosowany przez lekarzy i ich pacjentów. Wstępny przedział dawkowania zaproponowany w momencie, gdy lek zostaje dopuszczony do stosowania, później może okazać się zbyt niski lub zbyt wysoki. W psychiatrii w ogóle możliwe często powinno się prowadzić badania z podwójnie ślepa próbą, aby mieć solidne podstawy do korygowania przedziału zalecanych dawek. Oceniając stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści, powinno się brać pod uwagę zarówno nasilenie objawów choroby, jak i działań niepożądanych oraz rozważyć możliwe konsekwencje każdego z tych czynników. Lekarze, którzy chcą wyjść poza przedział dawek zalecanych przez FDA, powinni być w stanie uzasadnić swoją decyzję. Muszą przy tym rozważyć nie tylko kwestię skuteczności leku, ale także bezpieczeństwa jego sto-

sowania. Każdy lekarz musi też mieć najnowszą wiedzę na temat poszczególnych leków i umieć ją zastosować w zetknięciu z czynnikami specyficznymi dla każdego pacjenta. Nauka może tu przyjąć z pomocą, nadal jednak duża część praktyki medycznej i psychiatrycznej pozostaje formą sztuki. A w przypadku pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniami psychotycznymi gra idzie o poważną stawkę.

## Piśmiennictwo

- Sadock BJ, Sadock VA. Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:471.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2004.
- Physicians' Desk Reference*. 63rd ed. New York, NY: Thomson Reuters; 2008.
- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):193-217.
- Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 12):2-97.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
- Intercontinental Medical Systems National Disease and Therapeutic Index*. Plymouth Meeting, PA: IMS Health; January 2001-December 2004.
- Kapur S, VanderSpek SC, Brownlee BA, Nobrega JN. Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on *in vivo* occupancy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(2):625-631. Erratum in: *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317(2):919.
- Kane JM, Woerner M, Sarantakos S. Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low dose regimens. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(suppl):30-33.
- Davis JM, Kane JM, Marder SR, et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(suppl):24-30.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2 suppl):1-56.
- U. S. Food and Drug Administration. Available at: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Accessed September 15, 2009.
- 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(9):789-796.
- Tauscher J, Hussain T, Agid O, et al. Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1620-1625.
- Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):869-875.
- Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006;20(1):86-90.
- Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 10):45-49.
- Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(4):392-400.
- Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1149-1151.
- Breier A, Meehan K, Birkett M, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):441-448.
- Zyprexa [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly; 2003.
- Kapur S, Zupursky R, Jones C, Shammii CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):553-559.
- Citrome L, Jaffe A, Levine J. How dosing of ziprasidone in a state hospital system differs from product labeling. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):975-82.
- Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(1):12-18. Erratum in: *J Clin Psychiatry*. 2001;62(3):209.
- Mamo DC, Kapur S, Shammii CM, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry*. 2004;161(5):818-825.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9) 763-771.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-690.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):536-546.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):626-637.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):843-853.
- Grunder G, Fellows C, Janouschek H, et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F] fallypride PET study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):988-995.
- INVEGA [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals; 2006.
- Potkin SG, Litman RE, Torres R. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase III studies. *J Clin Psychopharmacology*. 2008;28(2 suppl 1):S4-S11.
- Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-hase pivotal trials. *J Clin Psychopharmacology*. 2008;(2 suppl 1):S12-S19.
- Potkin S, Cohen M, Panagides J. Efficacy and tolerability of aripiprazole in acute schizophrenia: placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1492-1500.
- Fanapt [package insert]. San Francisco, CA: Titan Pharmaceuticals; 2009.