

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Long-acting injectable antipsychotics as first-line treatment

Agnė Sipavičiūtė¹

¹ *Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Non-adherence remains a significant problem in schizophrenia treatment. Discontinuation of treatment results in relapse and therefore leads to poor long-term prognosis. Long-acting injectable (LAI) antipsychotics (AP) are used to address non-adherence and to maintain consistent long-term treatment, which is recommended to be continued for 2-5 years. Depot APs are under prescribed and frequently used for patients that are non-adherent to oral antipsychotics and have already experienced multiple psychotic episodes. This is mostly associated with clinicians' attitudes towards depot medication. Long-acting APs are related to lower relapse and hospitalization rates compared to oral treatment. Therefore, LAI would be most beneficial in early schizophrenia treatment, with the aim to avoid relapse and poor long-term prognosis. Adherence and LAI prescription rates might also be improved by enhanced patient involvement in treatment choice.

Keywords: antipsychotic long-acting injections, depot antipsychotics, long-acting injectable antipsychotics, schizophrenia, early psychosis, first episode psychosis.

Ilgo veikimo antipsichotikai pirmos eilės gydymui

Agnė Sipavičiūtė¹

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Gydymo antipsichoziniais vaistais (APV) režimo nesilaikymas išlieka svarbia problema šizofrenijos spektro sutrikimais sergančiųjų gretose. Antipsichotikų vartojimo nutraukimas faktiškai visais atvejais lemia ligos atkrytį ir prastą ilgalaikę ligos prognozę. Vaistų vartojimo režimo nesilaikymo problemai spręsti ir palaikyti nuoseklų ilgalaikį gydymą, kurį rekomenduojama tęsti 2-5 metus, skiriami ilgo veikimo APV. Klinikinėje praktikoje dėl dažno gydytojų skepticizmo, ilgo veikimo APV skiriami rečiau nei tikimasi ir yra dažnai naudojami kaip rezervinis gydymas pacientams, nesilaikantiems peroralinių antipsichotikų vartojimo režimo ir patyrusiems ne vieną psichozinį epizodą. Tačiau ilgo veikimo APV, kuriuos skiriant atkryčių ir hospitalizacijų dažnis yra mažesnis lyginant su gydymu tabletėmis, būtų naudingiausi juos skiriant ankstyvu šizofrenijos laikotarpiu gydymui palaikyti siekiant išvengti ligos atkryčių ir prastos ilgalaikės prognozės. Geresni gydymo ir vaistų vartojimo rezultatai galėtų būti pasiekti pacientą labiau įtraukiant į gydymo pasirinkimus.

Raktažodžiai: ilgo veikimo antipsichotikai, šizofrenija, pirmas psichozės epizodas.

Įvadas

Vaistų vartojimo režimo nesilaikymas psichiatrijoje ilgus metus išlieka problema ilgą laiką gydant šizofrenijos spektro sutrikimus turinčius pacientus. Šiai problemai spręsti 1963 metais rinkoje pirmą kartą pristatyti ilgo veikimo pirmos kartos antipsichoziniai vaistai (APV). Ilgo veikimo APV dar vadinami pailginto, prailginto veikimo, depot antipsichotikais yra antipsichozinio vaisto esterio ir pagalbinės medžiagos, kuri gali būti augalinis aliejus, druska ar mikrosferos, junginys, kurį injekavus į raumenį suformuojamas vaisto telkinys, iš kurio veiklioji medžiaga atsilaisvina palaipsniui – taip kraujyje palaikoma sąlyginai tolygi vaisto koncentracija 2-4 savaites (1). Tačiau susidomėjimas ilgo veikimo APV mažėjo atsiradus antros kartos peroraliniams APV, kurie tapo pranašesniais mažesniu dažniu sukeliama nepageidaujamų reakcijų, antidepresiniu poveikiu, gyvenimo kokybės gerinimu. 2002 metais Europoje atsirado pirmieji antrosios kartos (atipiniai) APV, suteikiantys naujas galimybes gerinti vaistų vartojimo režimo laikymąsi ir šizofrenijos spektro sutrikimų gydymo rezultatus. (2,3)

Šizofrenijos eiga

Šizofrenijos eiga skirstoma į keturis etapus: premorbidinę, prodrominę, pirmo psichozės epizodo ir chroninę stadijas. Neskiriant gydymo ar esant blogai ligos kontrolei, su kiekvienu pasikartojančiu psichozės epizodu šizofrenijos remisijos tampa dalinės, negatyvūs simptomai, kognityvinis deficitas ir funkciniai sutrikimai gilėja negrįžtamai (4). Ilgalaiškėje perspektyvoje, šizofrenija neigiamai veikia sergančiojo bei jo artimųjų gyvenimo kokybę. Negalią sukelianti šizofrenija reikalauja didelių asmeninių ir psichikos sveikatos priežiūros įstaigų kaštų dėl tiesioginių sveikatos priežiūros išlaidų, anksti prarandamo darbingumo, produktyvumo ir socialinių įgūdžių, moralinės ir finansinės naštos artimiesiems (5).

Tyrimas aprašęs šizofrenijos ligos eigą 10 metų stebėjimo laikotarpyje po pirmo psichozės epizodo, nurodo, kad nors 46% sergančiųjų du metus ar ilgiau nepatyrė psichozinių simptomų, tik 22% pacientų tuo metu buvo įdarbinti ir 32% buvo santykiuose (6). Remiantis metaanalizės, apėmusios 5647 sergančiųjų šizofrenijos spektro sutrikimais duomenis, išvadomis, tik 13,5% pasiekė klinikinę ir funkcinę remisiją be reikšmingų skirtumų tarp

skirtingų lyčių, stebėjimo laikotarpio, gydymo, ligos trukmės, studijų kokybės (7).

Antipsichotikų svarba šizofrenijos spektro sutrikimų gydyme

Pirmojo psichozės epizodo metu skiriant APV atsakas į gydymą gaunamas 75% atvejų (8). Nuoseklų palaikomąjį gydymą rekomenduojama tęsti 2-5 metus (9–11). Tačiau net 90,4% sergančiųjų nutraukė atipinių APV vartojimą vienerių metų stebėjimo laikotarpiu (12). Nutraukus APV vartojimą beveik visi sergantieji patiria ligos atkrytį. Jokių būklės pablogėjimo prognostinių veiksnių nenustatyta ir simptomų sunkumas panašus į pirmo psichozės epizodo lygį. Ilgesnis APV vartojimo laikotarpis nesumažina atkryčio rizikos (13,14). Gydymą tęsiant po pirmo psichozės epizodo, ligos atkrytį patiria tik 3% pacientų (15). Todėl gydymo APV nutraukimas yra svarbiausias šizofrenijos atkryčio rizikos veiksnys.

Taip pat pastebėta, kad atsparumas gydymui su kiekvienu ligos atkryčiu didėja ir jau antro psichozės epizodo metu reikia reikšmingai didesnių antipsichotikų dozių atsakui pasiekti (16).

Smegenų tūrio nykimas sergant šizofrenija

Negrįžtami paciento būklės pokyčiai grindžiami ir vaizdinių tyrimų rezultatais – po pirmo psichozės epizodo, antipsichotikais negydytiems pacientams stebėtas tiek baltosios, tiek pilkosios smegenų medžiagos reikšmingas tūrio sumažėjimas, žemesnis IQ ir prastesnės kognityvinės funkcijos. Ilgesnė atkryčio trukmė lemia didesnius smegenų tūrio negrįžtamus praradimus. Todėl, siekiant išvengti smegenų tūrio nykimo ir su tuo asocijuotų ilgalaikių šizofrenijos pasekmių, svarbu pradėti nuoseklų ir tęstinį gydymą antipsichotikais kuo ankstesnėje ligos stadijoje. (17–21)

Ilgo veikimo APV šizofrenijos gydyme

Vaistų vartojimo režimo nesilaikymu vadinamas 20-30% paskirtų vaistų nesuvartojimas (22). Gydymo nesilaikymas vaistų vartojimo atžvilgiu psichoziniais sutrikimais sergančių gretose siekia 56% (23). Tačiau, nepaisant dažnos vaistų neįvartojimo problemos ir tam spręsti sukurtų ilgo veikimo APV, klinikinėje praktikoje jie yra skiriami rečiau nei to būtų galima tikėtis – 25% atvejų ar

rečiau (24–27). Per ilgą laiką pagrindinės ilgo veikimo APV skyrimo priežastys iš esmės nepakito, daugiausia dėmesio skiriant paciento įsitraukimo ir gydymo režimo laikymosi gerinimui, nepaisant naujų ilgo veikimo APV formuluočių ir platesnio jų naudojimo galimybių (28). Dažnai susiduriama su skeptišku gydytojų psichiatrų požiūriu, klaidingu įsitikinimu, kad jų pacientai nuosekliai vartoja peroralinius APV ir pasiekia patenkinamus ligos kontrolės rezultatus ar išankstine nuomone, kad jų pacientai nesutiks gydytis ilgo veikimo APV injekcijomis (5,24,29–31). Todėl ilgo veikimo APV skiriami kaip rezervinis gydymas pacientams, kurių būklė sunkiau kontroliuojama, patiriamas nebe pirmas atkrytis, kuriems prastai sekasi laikytis peroralinių APV vartojimo režimo (32).

Ilgos veikimo APV ankstyvuojant ligos laikotarpiu

Remiantis metaanalizės, kohortinių stebėjimų duomenimis, šizofrenijos gydymui skiriant ilgo veikimo APV injekcijas atkryčių ir hospitalizacijų dažnis mažesnis nei gydant tabletes (33–35). Atsitiktinės atrankos būdu kontroliuojamo tyrimo rezultatai pademonstravo geresnius ilgo veikimo APV rezultatus ir po pirmojo psichozės epizodo (36). Nuoseklų ir tęstinį gydymą lengviau užtikrinti ilgo veikimo APV injekcijomis, kadangi vaistų vartojimo nutraukimo atvejai lengviau identifikuojami (37).

Ankstyvieji šizofrenijos metai reikšmingi ilgalaikėms ligos pasekmėms. Siekiant išvengti ligos sukeltos negalios svarbu anksti užkirsti kelią ligos atkryčiams ir pasiekti remisiją skiriant gydymą antipsichotikais. Dėl dažno peroralinių antipsichotikų vartojimo režimo nesilaikymo, svarbu kuo anksčiau apsvaistyti ilgo veikimo APV skyrimą, kai atkryčio pasekmės yra didžiausios.

Paciento įtraukimas gydymo pasirinkimo procese

Ilgos veikimo APV neturėtų būti asocijuojami su prievartiniu gydymu ir visuomenėje vyraujančiomis stigmomis. Gydymo režimo pasirinkimas turi būti paremtas informuotumu grįstas paciento pasirinkimu (28,38). Paciento įtraukimas renkantis gydymą gali būti komplikuoatas dėl dažno paciento kritikos sutrikimo. Adekvачios informacijos suteikimui bei klaidingų įsitikinimų ištaisymui gali būti pasitelktos tokios intervencijos kaip psichoedukacija, kognityvinė elgesio terapija,

motyvacinis pokalbis, multimodalinė konsultacija. Gydytojo ir paciento bendradarbiavimas gali turėti klinikinį efektą gerinant gydymo režimo laikymąsi ir ligos išėitis (2).

Išvados

Šizofrenijos gydymui svarbus nuoseklus ir ilgalaikis gydymas. Ilgo veikimo APV palaikomajam gydymui yra geriausia alternatyva norint išvengti ligos atkryčio ir su tuo susijusių ilgalaikių pasekmių ankstyvame šizofrenijos laikotarpyje. Gydymo režimo laikymąsi ir ilgo veikimo APV skyrimo apimtis gerintų didesnį paciento įtraukimą į gydymo parinkimą.

Literatūra

1. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2006;7(1):5–40.
2. Haddad P, Lambert T, Lauriello J. *Antipsychotic Long-Acting Injections*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016.
3. Šiurkutė A. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai. :94.
4. Drury VM, Robinson EJ, Birchwood M. “Theory of mind” skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med*. 1998 Sep;28(5):1101–12.
5. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;175(1–2):58–62.
6. Revier CJ, Reininghaus U, Dutta R, Fearon P, Murray RM, Doody GA, et al. Ten-Year Outcomes of First-Episode Psychoses in the MRC AESOP-10 Study. *J Nerv Ment Dis*. 2015 May;203(5):379–86.
7. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1296–306.

8. Agid O, Schulze L, Arenovich T, Sajeev G, McDonald K, Foussias G, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;23(9):1017–22.
9. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 May;50(5):410–72.
10. 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 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2013 Feb;14(1):2–44.
11. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2017 Sep;62(9):604–16.
12. Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1–3):8–15.
13. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, Niehaus DJH, Martinez G. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr;73(4):e541-547.
14. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1835–42.
15. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2–3):408–14.
16. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2019;44(6):1036–42.
17. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho B-C. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*. 2013 Jun;170(6):609–15.
18. Rais M, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NEM. Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med*. 2012 Sep;42(9):1847–56.
19. van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RCW, Collins DL, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;32(10):2057–66.
20. Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci*. 2015 Dec;19(12):744–56.
21. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TGM, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 15;77(2):147–57.
22. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2013 Oct;12(3):216–26.
23. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Jan 16;9(1):17.
24. Hamann J, Mendel R, Heres S, Leucht S, Kissling W. How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed? *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2010 Apr;20(4):276–9.

25. Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Oct;11(14):2301–17.
26. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 1998 Feb;8(1):55–66.
27. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):83–92.
28. Barbui C, Bertolini F, Bartoli F, Calandra C, Callegari C, Carrà G, et al. Reasons for initiating long-acting antipsychotics in psychiatric practice: findings from the STAR Network Depot Study. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320978102.
29. Hamann J, Kissling W, Heres S. Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2014 Sep;24(9):1506–10.
30. Lambert T, Brennan A, Castle D, Kelly DL, Conley RR. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals. *J Psychiatr Pract.* 2003 May;9(3):252–60.
31. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2010 Oct;24(10):1473–82.
32. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2009 Nov;195(S52):s43–50.
33. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry.* 2013 Oct;74(10):957–65.
34. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendenius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017 Jul 1;74(7):686–93.
35. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011 Jun;168(6):603–9.
36. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015 Aug;72(8):822–9.
37. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014 Oct;4(5):198–219.
38. Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>