

ANTIPSYCHOTIKA DRUHÉ GENERACE V LÉČBĚ AKUTNÍ PSYCHOTICKÉ AGITOVANOSTI

MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha, III. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze,
Centrum neuropsychiatrických studií

Celá řada psychotických onemocnění, včetně schizofrenie, může být doprovázena akutním neklidem, agitovaností nebo agresivitou. Vedle farmakoterapie akutní agitovanosti nesmíme zapomínat ani na možnosti nefarmakologické intervence. Z psychofarmak vhodných k parenterální aplikaci se dosud nejčastěji používala zejména klasická antipsychotika a benzodiazepiny. Nověji máme k dispozici injekční formy některých antipsychotik druhé generace, olanzapinu a ziprasidonu. Oba tyto léky prokázaly svoji účinnost a snášenlivost ve dvojité slepých studiích při intramuskulárním podání akutně agitovaným psychotickým nemocným. Ve srovnání s klasickými antipsychotiky prokazují injekční formy nových antipsychotik rychlejší nástup účinku a celkově příznivější profil vedlejších nežádoucích účinků. Mohou se tak stát léky první volby v terapii akutní psychotické agitovanosti.

Klíčová slova: agitovanost, schizofrenie, antipsychotika druhé generace, olanzapin, ziprasidon.

SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS IN TREATMENT OF ACUTE PSYCHOTIC AGITATION

Various psychotic disorders, including schizophrenia, may be associated with symptoms of acute agitation, or even aggression. In the pharmacotherapy of acute agitation, we can use so called rapid tranquilization. Besides drug treatment, non-pharmacological interventions, environmental and behavioral, are important part of the complex approach. The most extensively used psychotropic drugs are parenteral formulas of conventional antipsychotics and benzodiazepines. More recently, injection forms of some second generation antipsychotics, olanzapine and ziprasidone, have become available. Both drugs have shown their efficacy and tolerability in several double-blind trials of intramuscular administration in acutely agitated psychotic patients. Comparing to the conventional medication, injection forms of the novel antipsychotics have a faster onset of action and overall more favorable profile of side effects. Thus, they should become a first-line choice in the treatment of acute psychotic agitation.

Key words: agitation, schizophrenia, second generation antipsychotics, olanzapine, ziprasidone.

1. Psychotická agitovanost

Akutní neklid, agitovanost anebo projevy agresivity a násilí mohou být doprovodnými příznaky celé řady psychiatrických poruch včetně schizofrenie, bipolární poruchy, demence a dalších. Podle definice je agitovanost bezúčelná nadměrná verbální anebo pohybová aktivita. Snadno se může vystupňovat do agrese, verbální či fyzické vůči věcem nebo lidem. Násilí je pak samotná fyzická agrese vůči ostatním lidem (4, 14). V mnoha případech jsou to až právě tyto symptomy, které přivádějí nemocného k lékaři nebo k hospitalizaci a vyžadují terapeutickou intervenci. Včasný zásah u agitovaného nemocného může předejít vystupňování k agresivním a násilným projevům. Častým doprovodným a komplikujícím faktorem psychotické agitovanosti je současné zneužívání alkoholu a drog, které zvyšují riziko agresivního jednání (14).

Primární je vždy zajistit bezpečí nemocného, personálu a ostatních přítomných. I s pomocí dalších osob musíme získat dostatečnou převahu a fyzickou kontrolu nad neklidným psychotickým nemocným. V případě potřeby lze použít dočasné omezení v lůžku nebo umístění v izolaci. Omezení je obvykle časově limitované, často za účelem podání medikace, anebo protrahované v případě, že nelze podat psychofarmaka. Fyzicky omezený pacient se obvykle po nějakém čase uklidní (13). Kontraindikací izolace nebo omezení v lůžku může být závažný tělesný stav nemocného, stejně tak platí, že podání léků je kontraindikované u nemocných s úrazem hlavy. Při akutní intervenci

často preferujeme parenterální (obvykle intramuskulární) podání psychofarmak. Tzv. rychlá tranquilizace spočívá v opakovaném podání dávek antipsychotika v půlhodinových až hodinových intervalech.

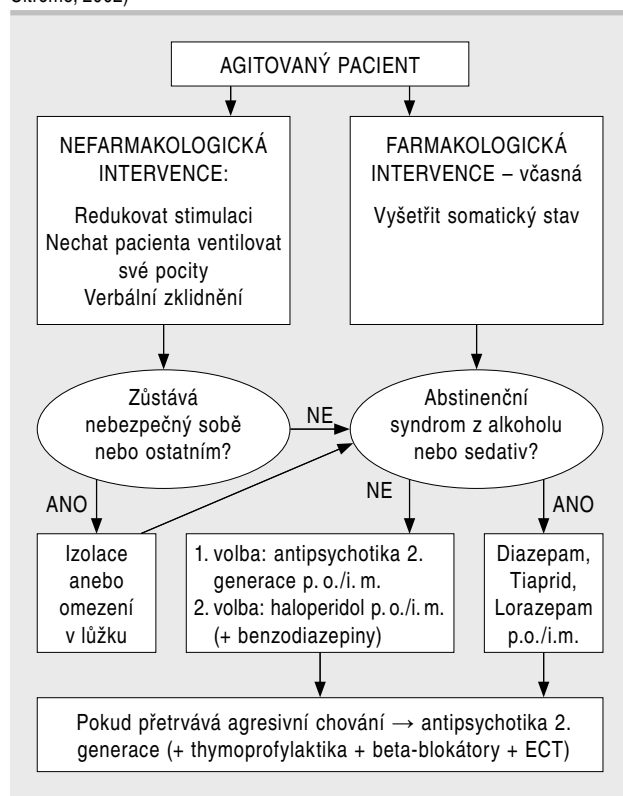
Je namístě se zmínit stručně i o možnostech jednoduchého nefarmakologického ovlivnění akutního neklidu (obrázek 1). Z okolí nemocného je nutné odstranit všechny předměty, které by mohly být použity jako zbraň (popelník, židle), zabezpečit volný průchod ostatních pacientů do bezpečné zóny, k dispozici musíme mít dostatek personálu. Situaci může dále zhoršit nadměrná stimulace, je vhodné například vypnout televizi nebo rádio. K agitovanému nemocnému se nikdy neotáčíme zády, mluvíme klidným tichým hlasem, vyptáváme se na jeho konkrétní potřeby. Je důležité navázat oční kontakt, ale musíme být připraveni jej ukončit, pokud to nemocného znervózňuje. První minuty jsou rozhodující pro to, jak bude intervence vypadat (4, 13).

2. Klasická antipsychotika a benzodiazepiny

Farmakologická intervence je nezbytná při kontrole psychotické agitovanosti (tabulka 1). I zde platí obecná farmakoterapeutická zásada, podle které preferujeme perorální podání farmaka (10), ale často nám nezbyvá jiná možnost než aplikovat medikaci injekčně (obrázek 2). Další výhodou parenterálního podání je také rychlejší nástup účinku v porovnání s tabletami nebo roztokem. Volba konkrétního léku závisí na celé řadě faktorů, především

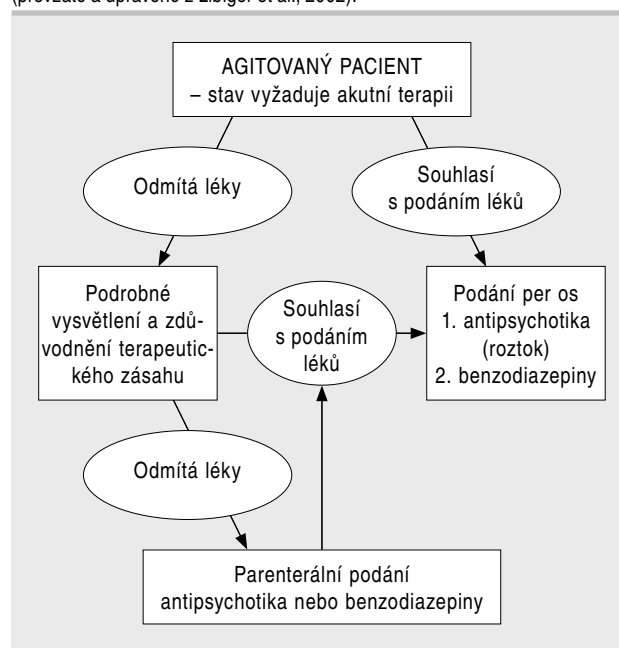
pak na pacientově anamnéze. U neznámého nemocného musíme vyloučit primární somatické onemocnění, poranění nebo intoxikaci a zejména možný abstinenci syndrom (4). Odlišný farmakoterapeutický přístup volíme u agitovaného psychotického pacienta a u syndromu z vysazení alkoholu nebo sedativ (obrázek 1).

Obrázek 1. Terapeutické intervence u agitovaného pacienta (upraveno podle Citrome, 2002)



Až donedávna jsme měli k dispozici pouze injekční formy klasických *antidopaminergních antipsychotik*, například incizivního haloperidolu a sedativních chlorpromazinu, zuclopenthixolu acetátu anebo levomepromazinu. Jejich výhody jsou především spolehlivý antipsychotický účinek, sedativní účinky při použití vyšších dávek a dlouholetá zkušenost s jejich používáním. Naopak jejich dobře známé nevýhody (zejména akutní dystonie, extrapyramidový syndrom, akathisie) jsou ještě více akcentovány ve světle nástupu antipsychotik druhé generace s příznivějším profilem vedlejších nežádoucích účinků.

Obrázek 2. Postup při farmakologické intervenci u agitovaného pacienta (převzato a upraveno z Libiger et al., 2002).



Tabulka 1. Farmakologické možnosti v léčbě akutní psychotické agitovanosti – parenterální formy psychofarmak (doplněno a upraveno podle Citrome, 2002)

Název (firemní označení)	Dávka (mg)	Poločas (hod)	Komentář
Lorazepam (Tavor TM)	0,5–2	10–20	Vhodný pro alkoholový abstinenci syndrom. Nemá antipsychotické účinky, riziko respiračního útlumu.
Clonazepam (Rivotril TM)	1–2	20–39	Vhodný pro alkoholový abstinenci syndrom. Nemá antipsychotické účinky, riziko respiračního útlumu.
Diazepam (Seduxen TM , Apaurin TM)	5–30	50–200	Vhodný pro alkoholový abstinenci syndrom. Dlouhý poločas, pomalé vstřebávání, aktivní metabolity
Haloperidol (Haloperidol TM)	0,5–10	10–25	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Riziko akutní dystonie, EPS, akathisie, NMS.
Chlorpromazin (Plegomazin TM)	25–100	17–30	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Riziko akutní dystonie, EPS, akathisie, NMS.
Levomepromazin (Tisercin TM)	25–50	16–78	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Riziko hypotenze, tachykardie, NMS.
Zuclopenthixol (Cisordinol Acutard TM)	50–150	32	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Riziko akutní dystonie, EPS, akathisie, NMS.
Tiaprid (Tiapridal TM)	100–300	3–4	Vhodný pro alkoholový abstinenci syndrom, poruchy chování ve stáří u organických poruch. Riziko hypotenze, EPS.
Olanzapin (Zyprexa TM)	5–10 (2,5 u demence)	2–15	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Váhový přírůstek při dlouhodobém podávání.
Ziprasidon (Zeldox TM)	10–20	4–38	Neléčí alkoholový abstinenci syndrom. Prodloužení QTc intervalu, nízké riziko EPS, nezvyšuje hmotnost.

EPS – extrapyramidový syndrom, NMS – neuroleptický maligní syndrom

Benzodiazepiny jsou používány při terapii psychotické agitovanosti pro svoje sedativní i anxiolytické vlastnosti, ať už v monoterapii či v kombinaci s antipsychotiky, kde mohou potencovat jejich účinky. Nejlépe se osvědčují vysokopotenční benzodiazepiny s krátkým poločasem vylučování. Z nich je ve světě nejvíce používaný lorazepam, jediný benzodiazepin, který se spolehlivě vstřebává po intramuskulární aplikaci a při jeho odbourávání nevzniká žádný aktivní metabolit. Vzhledem k jeho aktuální nedostupnosti v České republice přicházejí v našich podmínkách do úvahy jako alternativa lorazepamu injekční formy clonazepamu anebo diazepam. Zajímavé výsledky přinesly malé studie, které prokázaly antiagresivní účinky intramuskulárního flunitrazepamu (6) a midazolamu (15), srovnatelné s efektem haloperidolu. Nezastupitelné místo mají benzodiazepiny v léčbě agitovanosti u abstinenčního syndromu. Při podávání benzodiazepinů je třeba počítat s rizikem možného útlumu dýchacího centra a při dlouhodobém užívání s tolerancí, závislostí a abstinenčními příznaky. Obavy z paradoxních reakcí (hostilita, násilí) nejsou pravděpodobně relevantní.

3. Antipsychotika druhé generace

Historicky prvním antipsychotikem druhé generace určeným k injekčnímu podání byl clozapin, v současné době je však jeho injekční forma registrována pouze v Maďarsku a Izraeli. Nyní máme k dispozici parenterální formy dvou nových antipsychotik, jejichž účinnost při kontrole psychotické agitovanosti byla prokázána ve dvojité slepých studiích, olanzapin a ziprasidon.

3.1 Olanzapin (*ZyprexaTM*, *ZydisTM*)

Injekční olanzapin byl testován v léčbě akutně agitovaných nemocných s mánií u bipolární afektivní poruchy (11), s demencí Alzheimerova typu i vaskulární (12) a ve dvou studiích u agitovaných nemocných se schizofrenií (1, 16). Jeho výhodou je rychlé dosažení maximálních plazmatických koncentrací (15–30 min po aplikaci injekce) odpovídající rychlému nástupu účinku. U většiny nemocných ve studiích stačilo podání jediné dávky k dosažení žádoucího účinku.

V první studii s akutně agitovanými schizofrenními pacienty (16) byly 285 nemocným podány během 24 hodin jedna až tři intramuskulární injekce olanzapinu (10 mg) nebo haloperidolu (7,5 mg) nebo placebo. Při hodnocení v a priori určených časových intervalech, po 2 a 24 hodinách, se ukázalo, že olanzapin a haloperidol redukuje agitovanost signifikantně více než placebo. Navíc při hodnocení po 15, 30 a 45 minutách olanzapin snižoval agitovanost více než haloperidol, což by mohlo nasvědčovat rychlejšímu nástupu účinku. Olanzapin byl také lépe tolerován, extrapyramidové účinky se objevily u 0,8 % pacientů léčených olanzapinem oproti 5,6 % pacientů na haloperidolu. Ve skupině léčených haloperidolem bylo 7 % akutních dystonií (v olanzapinové skupině žádná), anticholinergika byla podávána 20,6 % pacientů na haloperidolu, 4,6 % na olanzapinu a 3,7 % na placebo. Ve druhé studii (1) bylo 270 nemocných rozděleno

do šesti skupin, ve kterých během 24 hodin mohli dostat jednu až tři injekce buď placebo, nebo haloperidolu (7,5 mg), nebo jednu ze čtyř stanovených dávek olanzapinu (2,5 mg; 5,0 mg; 7,5 mg; 10 mg). Účinnost se vyhodnocovala dvě hodiny po podání první injekce, vedlejší nežádoucí účinky po 24 hodinách. Všechny aktivní intervence byly signifikantně účinnější než placebo, dávka 2,5 mg olanzapinu byla méně účinná než ostatní vyšší dávky olanzapinu a než haloperidol. U olanzapinu byl patrný trend vyšší účinnosti se zvyšující se dávkou, navíc dávky 5, 7,5 a 10 mg prokázaly opět rychlejší nástup účinku, kdy byly účinnější než placebo již 30 minut po podání. Pokud jde o vedlejší nežádoucí účinky, nejčastějším byla hypotenze u nemocných na olanzapinu (sedm, žádný nemocný na haloperidolu nebo placebo), u dvou nemocných léčených haloperidolem se objevila akutní dystonie, parkinsonismus vyžadující terapeutickou intervenci byl popsán u jednoho nemocného na olanzapinu a u šesti na haloperidolu, akathisie u dvou ve skupině olanzapinu a u třech ve skupině haloperidolu. Přídavnou anticholinergní medikaci dostávali tři nemocní léčení haloperidolem a jeden olanzapinem.

3.2 Ziprasidon (*ZeldoxTM*, *GeodonTM*)

Účinnost a snášlivost intramuskulárního podání injekčního ziprasidonu u akutně psychotických nemocných byly testovány ve dvou dvojité slepých studiích (5, 9). Problémem při jeho podávání může být prodloužení QTc intervalu, naopak ziprasidon nezvyšuje tělesnou hmotnost a prakticky nevyvolává extrapyramidové vedlejší účinky. Maximální koncentrace v plazmě dosahuje 30–45 minut po intramuskulárním podání.

Parenterální forma ziprasidonu byla nejprve srovnávána s účinností injekčního haloperidolu v multicentrické otevřené studii, ve které byly nemocným podávány první tři dny injekce s následným přechodem na perorální léčbu do celkové doby sedmi dnů (2). V souboru 132 psychotických pacientů byl ziprasidon (flexibilní dávkování 5–20 mg, maximální denní dávka 80 mg) účinnější než haloperidol (2,5–10 mg, maximální denní dávka 40 mg) v redukci symptomů agitovanosti a vyvolal méně vedlejších nežádoucích účinků, byl také doprovázen menší potřebou přídavné medikace. V obou dvojité slepých studiích byly během 24hodinového podávání injekčního ziprasidonu dávky 10 mg, respektive 20 mg, účinnější než 2 mg ziprasidonu (5, 9). Ve studii Lesema et al. (9) 134 agitovaných psychotických nemocných dostávalo během 24hodinového intervalu 1–4 injekce 2 mg nebo 10 mg ziprasidonu. Dávka 10 mg byla signifikantně účinnější již po 15 minutách a pak při všech sledováních od dvou hodin dále. Žádný z nemocných neměl signifikantní změny na EKG, nebyla popsána akutní dystonie, u jednoho pacienta na 2 mg se objevil mírný extrapyramidový syndrom a ve skupině léčené 10 mg byla udána jedenkrát akathisie. Druhá studie (5), používající identický design s vyšší srovnávací dávkou (20 mg ziprasidonu) v souboru 79 nemocných přinesla obdobné výsledky. Dávka 20 mg snížila skóre agitovanosti již 15 minut po aplikaci první injekce a nebyla spojena se závažnými vedlejšími nežádoucími účinky. Při srovnání rychlosti

nástupu účinku se ukázalo, že dvě hodiny po aplikaci první injekce se zlepšilo 57 % nemocných po dávce 10 mg a 90 % po dávce 20 mg ziprasidonu. Zdá se, že dávkovací rozmezí 10–20 mg je účinné při kontrole psychotické agitovanosti, s tím, že vyšší dávka 20 mg je vhodnější pro závažnější symptomy.

3.3 Ostatní antipsychotika druhé generace

Zvláštní postavení mezi antipsychotiky má dopaminový D2 antagonistu tiaprid (Tiapridal™), který je vhodný pro léčbu alkoholového abstinčního syndromu, poruch chování ve stáří a u organických poruch. Další potenciálně slibné injekční antipsychotikum, které se testuje v léčbě akutně agitovaných schizofrenních nemocných, je aripiprazol (Abilify™, Abilitat™). Tabletová forma aripiprazolu již byla schválena k registraci americkou Food and Drug Administration (FDA) a očekává se jeho brzké uvedení i u nás.

4. Alternativní strategie a terapie perzistentní agitovanosti

Alternativou parenterální aplikace antipsychotik může být rychlá tranquilizace pomocí perorálního podání. Nejen u agitovaných nemocných, ale i u akutně psychotických nemocných se zkouší rychlá neuroleptizace antipsychotiky druhé generace, perorálním risperidonem (7) nebo olanzapinem (8). Princip spočívá opět v opakovaném podání antipsychotik v relativně krátkém časovém úseku. Při otevřeném podávání risperidonu 11 nemocným (7) se prokázala dobrá účinnost i tolerance. Obdobně kazuistická série 57 nemocných léčených vysokými zahajovacími dávkami olanzapinu (až 30 mg) v prvních čtyřech hodinách terapie prokázala dobrou snášenlivost a zejména účinnost při léčbě akutní agitovanosti (8). Vysoké zahajovací dávky umožnily také pozdější bezpečnou redukci dávky bez ztráty terapeutického efektu.

Literatura

1. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, Taylor CC, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S, Wright P. 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: 441–448.
2. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 933–941.
3. Citrome L. Atypical antipsychotics for acute agitation. *Postgrad Med* 2002; 112: 85–96.
4. Citrome L. Current treatments of agitation and aggression. *Medscape Portals Inc.*, 2002.
5. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001; 155: 128–134.
6. Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 142–144.
7. Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 909–911.
8. Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury SM. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 2): 12–16.
9. 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: 12–18.

Ve stručnosti je nutné se rovněž zmínit o možnostech dlouhodobé terapie perzistující psychotické agitovanosti (4). Zde se uplatňují především antipsychotika druhé generace (prokázána účinnost clozapinu), existují empirické zkušenosti s podáváním thymoprofylaktik (valproát, carbamazepin, lithium). Důkazy o antiagresivním účinku beta-blokátorů pocházejí z poznatků získaných z léčby pacientů s organickým postižením. Výsledky studie s adjuvantním podáním clonazepamem jsou negativní, dlouhodobé podávání benzodiazepinů navíc s sebou nese riziko vzniku tolerance a závislosti. Jako nadějně se jeví antiagresivní účinky inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (citalopram, fluoxetin, fluvoxamin), které se používají jako přídatná medikace. Terapeutickou možností u farmakorezistentní perzistující agitovanosti zůstává také elektrokonvulzivní terapie.

5. Závěr

Obecný konsenzus v terapii psychóz směřuje ke změně paradigmatu, kdy se antipsychotika druhé generace stávají léky první volby a nejenak tomu bude i v případě farmakologické intervence u psychotické agitovanosti. Výsledky studií ukazují jednoznačně, že parenterální formy nových antipsychotik jsou účinné při kontrole akutní agitovanosti u psychotických nemocných. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že optimální dávkovací strategie při jednorázovém i opakovaném intramuskulárním podání je u olanzapinu dávka 5–10 mg a u ziprasidonu dávka 10–20 mg.

*Podpořeno projektem IZ NIV
No.5/1999: 00000023752 MZ ČR.*

Tato práce byla součástí souhrnné přednášky na 4. sjezdu České psychiatrické společnosti ve Špindlerově Mlýně, 13.–16. 6. 2002.

10. Libiger J, Švestka J, Seifertová D. Farmakoterapeutické postupy v léčbě schizofrenní poruchy. Praha: Academia Medica Pragensis 2002; 40 s.
11. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 389–397.
12. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 494–504.
13. Tardiff K. Assessment and management of violent patients, 2nd Ed. Washington – London: American Psychiatric Press 1996, 166 s.
14. Volavka J. Neurobiology of violence. Washington – London: American Psychiatric Press 1995, 397 s.
15. Wyant M, Diamond BI, O'Neal E, Sloan A, Borison RL. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 126–129.
16. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1149–1151.