

AMISULPRID – MÝTY A FAKTA

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., MUDr. Klára Látalová

Psychiatrická klinika FN a LF UP, Olomouc

Autoři uvádějí přehled účinnosti amisulpridu v kontextu s dalšími atypickými antipsychotiky. Zaměřili se zejména na otázku účinnosti v léčbě negativní a pozitivní symptomatologie, otázku zvýšení hmotnosti při léčbě schizofrenie, věnují se hyperprolaktinémii a názorům na její případná rizika. Poslední část sdělení je věnována seznámení s recentní šestiměsíční studií srovnávající za kontrolovaných podmínek amisulprid s olanzapinem.

Klíčová slova: amisulprid, negativní symptomatologie, pozitivní symptomatologie, hmotnost, hyperprolaktinémie, olanzapin.

Mýtus je vymyšlený výklad o příčinnosti určitého zjevu nebo věci. Člověk, pátraje po příčině zjevu ho obklopujících, si vymýšlel výklady, které, založené na domnělých předpokladech, jsou vědecky nesprávné, báje. Podle věci, po jejíž příčinnosti se člověk tážal, vznikl mýtus přírodní, historický, etický a podobně. Nejhojnější jsou mýty přírodní, obsahující smyšlené vypravování... (29).

Mýty bývá opředeny rovněž psychiatrie. Laiky i kolegy z jiných oborů je nezřídka vnímána jako černá skříňka, ze které se s jistou mírou magie vylosuje zdánlivě vhodné léčivo, jež je následně na nemocném empiricky zkoušeno. Mýty však existují i mezi psychiatry. Týkají se psychoterapie i psychofarmak, týkají se antidepresiv i antipsychotik. Naše sdělení je věnováno čtyřem z mýtů, které se vztahují k amisulpridu, ale ve své podstatě i na řadu dalších antipsychotik.

Patří mezi ně zejména tvrzení, že:

- amisulprid je účinný jen při léčbě negativní symptomatologie
- všechna antipsychotika vedou k přírůstku na váze
- zvýšení hladiny prolaktinu po podání amisulpridu (a některých dalších antipsychotik) je závažný klinický problém ohrožující nemocného, a že
- všechna antipsychotika druhé generace jsou stejně účinná.

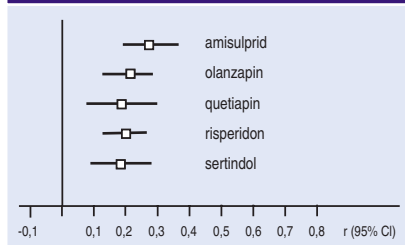
Rozebereme si negativní symptomatologii a její léčbu. Amisulprid v dávkách do 300 mg pro die je účinný především v léčbě negativních příznaků schizofrenie, což je dáno bifázickým průběhem blokády dopaminergních receptorů (3, 6, 13, 14). Ostatní atypická antipsychotika korigují negativní příznaky zásadně odlišným způsobem, a sice cestou ovlivnění serotoninergního metabolismu (2, 6, 16, 19). Dvě rozdílné cesty tudíž vedou k obdobnému klinickému efektu. Tento fakt názorně prokazuje tabulka 1. Jde o výsledky meta-analýzy Leuchta a spolupracovníků (13, 14), ve které byla srovnána účinnost amisulpridu a dalších atypických antipsychotik (A2G – antipsychoti-

ka druhé generace) – olanzapinu, quetiapinu, risperidonu a sertindolu při léčbě negativní symptomatologie v porovnání s placebem. Ve všech případech vidíme významný rozdíl v účinnosti (95% CI) oproti placebu. Poněkud překvapující výsledky přináší tabulka 2 ze stejné studie. Uvádí srovnání účinnosti v léčbě negativních příznaků A2G ve srovnání s účinností antipsychotik klasických (A1G – antipsychotika první generace). Zástupcem A1G je v naprosté většině případů haloperidol. Podle výsledků uvedené meta-analýzy byl z A2G účinnější než haloperidol pouze amisulprid, olanzapin a risperidon. Zbylá dvě A2G – sertindol a quetiapin – se od haloperidolu významně nelišila. Tabulka 3 dokumentuje výsledky Leuchtovy meta-analýzy při hodnocení změn ve škále BPRS u A2G v porovnání s A1G (haloperidolem). Toto hodnocení samozřejmě zahrnuje již nejen negativní, ale i pozitivní příznaky. Dobrou účinnost prokazuje amisulprid, olanzapin a risperidon, zatímco zbylá dvě A2G se opět od A1G neodlišují. K podobným nálezům dochází ve své meta-analýze i Davis a kolektiv (6), což budeme komentovat dále. Z dosavadního přehledu vidíme, že konkrétně amisulprid je účinný při léčbě negativní symptomatiky přinejmenším stejně dobře jako olanzapin a risperidon (tabulky 1 a 2), při dávkování nad 300 až 400 mg pro die i pozitivních příznaků (tabulka 3), a to srovnatelně s oběma uvedenými a lépe než quetiapin a sertindol (13, 14). Vidíme, že bifázický účinek amisulpridu zabezpečí nejen úspěch při léčbě negativních, ale i pozitivních příznaků schizofrenie. V závěru tohoto sdělení předkládáme i nejnovější šestiměsíční studii, která srovnává amisulprid s olanzapinem, a to jak po stránce účinnosti (pozitivní i negativní symptomatologie), tak i snášenlivosti, která tento závěr potvrzuje (16, 17).

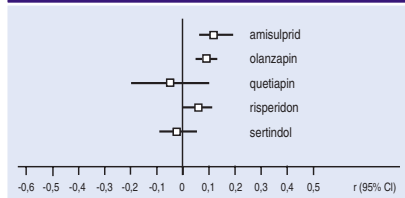
Druhou část sdělení věnujeme otázce hmotnosti. Je známo, že psychotické onemocnění tím, že vede ke změně životního stylu, ale i vlastními chorobnými biologickými změnami samo o sobě přispívá ke změnám hmotnosti (22, 26). Antipsychotika mohou v závislosti

na vlastním receptorovém mechanismu účinku přímo na úrovni biochemické tomuto procesu napomáhat nebo ho zamezovat. Některá mohou vést přímo i ke změně hladin krevního cukru a lipidů (například olanzapin) (25, 26). Jelikož se jednotlivá antipsychotika od sebe liší právě spektrem ovlivňovaných mediátorů, jejich vliv na hmotnost by měl být rozdílný. Tyto předpoklady potvrzují jak klinické zkušenosti, tak kontrolované studie včetně meta-analýz (13, 14, 20, 21, 26). V grafu 1 ukazujeme výsledky meta-analýzy, kde byly sledovány změny hmotnosti během 10 týdnů aktivní léčby (22, 26). Chlorpromazin vykazuje z A1G podstatně vyšší nárůst než haloperidol, což by vzhledem k jeho receptorové košatosti nemělo být překvapující (3, 27). Mezi A2G je nejvyšší přírůstek

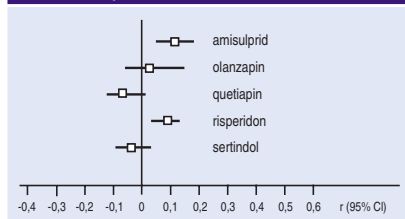
Tabulka 1. Negativní symptomatologie: Změna při léčbě A2G x placebo (Leucht et al.: 2003)



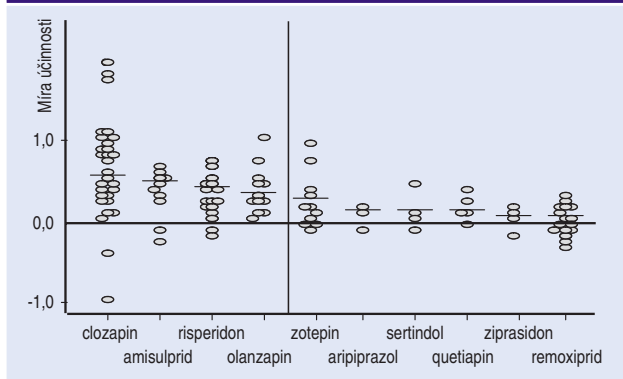
Tabulka 2. Negativní symptomatologie: Změna při léčbě A2G x A1G (Leucht et al.: 2003)



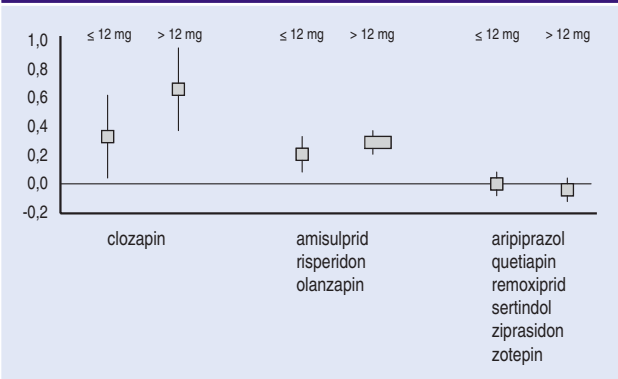
Tabulka 3. Změna bprs: A2G x A1G (Leucht et al.: 2003).



Tabulka 4. Účinnost deseti A2G v jednotlivých studiích (Davis, 2003)



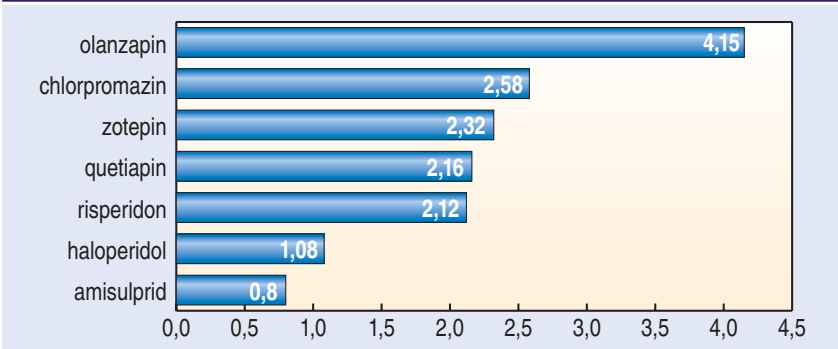
Tabulka 5. Účinnost vyjádřená ekvivalentem haloperidolu (Davis, 2003)



na váze u olanzapinu, nejnižší u amisulpridu. I k této otázce předkládáme v závěru přímá recentní srovnávací data (17).

Zvýšená prolaktinémie byla opakovaně komentována a diskutována. Po podání amisulpridu a některých dalších antipsychotik (například risperidonu) dochází k jejímu významnému zvýšení (7, 8, 11, 12, 28). Vzhledem ke schopnostem adaptace se v čase (řádově v týdnech až měsících) tento nárůst snižuje. Musíme se proto zamyslet nad možnou nebezpečností, resp. klinickou závažností tohoto jevu. Rozhodující otázkou, kterou bychom si měli klást při úvahách o zvýšení hladin prolaktinu je, zda jsou nebo nejsou zachyceny klinické příznaky hyperprolaktinémie (9, 10, 15, 18, 28). Máme na mysli zejména poruchy v sexuální, popřípadě reprodukční oblasti. Jejich výskyt se v čase většinou redukuje, pokud tomu tak není, je jisté na místě diskuze s pacientem o řešení problému. Další otázkou je, zda pacienta tyto příznaky obtěžují, zda je ochoten je tolerovat při dobrém terapeutickém účinku léku (například amenorea nemusí ženu vždy obtěžovat). V případě, že jde o symptomy obtěžující, se nabízí více možností: od úpravy dávky léku, přes případnou přídatnou medikaci, až po možnou změnu léku (15, 18, 28). Pokud jde o možnost rozvoje maligního onemocnění (prsů, kolorektální oblasti, prostaty), pak nevratitelným faktem je, že doposud nebyl prokázán přímý vztah mezi podáním antipsychotika a rozvojem malignit (1, 10, 27). I Wang (27) ve své nejen rozsahem ojedinělé studii (více než 52 000 žen užívajících antipsychotika a 55 000 žen, které antipsychotika neužívaly) interpretuje své výsledky velmi obezřetně. Ve skupině žen, kde byly podány antagonisty dopaminu došlo ke zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu o 16 %. Tento nárůst byl však ve skupině s nejvyšší kumulovanou spotřebou léků. Ke zvýšení rizika došlo pouze u nemocných léčených fenothiaziny, nikoliv butylofenony (které vedou k vyššímu nárůstu hladin prolaktinu), A2G pak nebyla do sledování zařazena vůbec. Otázkou, kterou autoři také diskutují, je záchytnost čas-

Graf 1. Změny hmotnosti v průběhu léčby antipsychotiky. Nárůst hmotnosti (v kg) do 10 týdnů, meta-analýza.

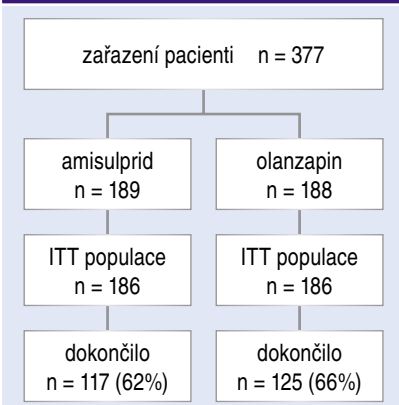


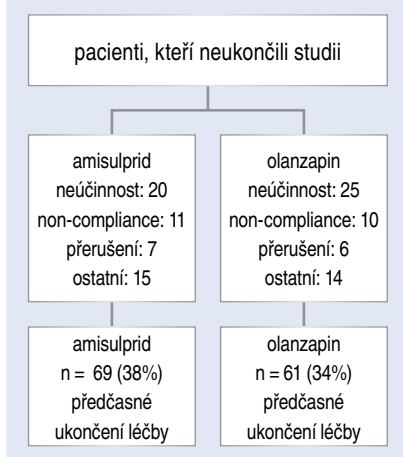
ných stádií, která je ovlivněna například spoluprací nemocné na preventivních programech. Autoři v rozsáhlém závěru shrnují, že studie odpovídá na otázku modifikace rizika vzniku karcinomu prsu, nikoliv však na příčinu tohoto jevu. Kromě hyperprolaktinémie se mohou uplatňovat další mechanismy, jako je kupříkladu obezita, menopauza, životní styl a další (1, 15, 18, 27). Stejně tak není prokázán přímý vliv zvýšené prolaktinémie na rozvoj osteoporózy (1, 15, 27). I zde jde o vysoce multifaktoriální onemocnění, kde z pohledu psychiatrických nemocných nelze opomíjet zejména změnu životního stylu a to včetně kouření a motorické inhibice. Z uvedených zjištění (při nezbytném respektování multifaktoriální etiologie všech nádorových onemocnění) vyplývá, že pre-

skripční praxe antipsychotik by měla být založena především na správné indikaci v kontextu s diagnózou (18).

Neustále je **ověřována účinnost antipsychotik** a to nejen léků skupiny A2G navzájem, ale i v porovnání v klasickými neuroleptiky, především haloperidolem (6, 13, 16, 20, 23). Dosud největší meta-analýzu zahrnující přes 20 000 nemocných publikovali Davis s kolektivem v roce 2003 (6). Z rozsáhlých závěrů vyplývá, že antipsychotika druhé generace se liší svým účinkem v porovnání s klasickými neuroleptiky, ale i navzájem mezi sebou. Podle této práce jsou statisticky významně účinnější než A1G pouze clozapin, amisulprid, olanzapin a risperidon. Účinnost ostatních A2G (z léků v uvedené meta-analýze jsou na našem trhu čtyři z nich – zotepin, sertindol, ziprasidon a quetiapin) byla srovnatelná s haloperidolem. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4. Horizontální přímkou (0,0) znázorňuje účinnost haloperidolu, směrem k 1,0 se účinnost zvyšuje, směrem k -1,0 se snižuje. Tabulka 5 ukazuje účinnost jednotlivých A2G vyjádřenou ekvivalentem haloperidolu. Tato tabulka vcelku logicky potvrzuje předchozí tvrzení. Zároveň vyvrací někdy tradovanou námitku, že lepší účinnost A2G v kontrolovaných studiích je dána tím, že haloperidol jako komparátor je podáván v příliš vysokých dávkách, což by ho mělo diskriminovat převážně s ohledem na vyšší výskyt nežádoucích účinků (6, 14). Autoři tuto rozsáhlou

Tabulka 6. Amisulprid x olanzapin / šesti-měsíční léčba schizofrenie I



Tabulka 7. Amisulprid x olanzapin / šesti-měsíční léčba schizofrenie II

meta-analýzu uzavírají tím, že A2G nejsou homogenní skupinou, neboť se liší řadou svých klinických vlastností.

Na závěr prezentujeme výsledky **půlroční srovnávací studie amisulpridu s olanzapinem** publikované v roce 2004 (17). Jejím cílem bylo srovnání účinnosti a snášenlivosti u nemocných s diagnózou akutní schizofrenie s převažující pozitivní symptomatologií. Do studie bylo zařazeno celkem 377 nemocných. Populace ITT (intent-to-treat populace) – definováno jako: všichni randomizovaní nemocní, kteří absolvovali po bazálním vyšetření ještě nejméně jedno) byla u amisulpridu i olanzapinu totožná – 186 nemocných. Studii dokončilo 62 % léčených amisulpridem a 66 % olanzapinem. V přehledu jsou tato data shrnuta v tabulce 6. Nemocní byli léčeni amisulpridem v rozmezí 200–800 mg pro die (průměrná dávka byla 504 +/- 150 mg) nebo olanzapinem 5–20 mg (13 +/- 4 mg). Tabulka 7 ukazuje nemocné, kteří nedokončili studii, popisuje rovněž příčiny vyřazení. Hlavní hodnotící škálou ve studii byla škála BPRS. Výsledky léčby podle změn této škály v přehledu ukazuje graf 2, kde pravá část ukazuje stav

Tabulka 8. PANSS škála

	amisulprid	olanzapin
škála PANSS	n = 186	n = 186
celkové skóre	-26,8 (26,6)	-27,3 (25,7)
pozitivní symptomy	-11,2 (8,5)	-11,2 (8,3)
negativní symptomy	-2,7 (6,8)	-3,0 (6,8)
obecná psychopatologie	-12,9 (14,0)	-13,1 (13,0)

Tabulka 9. CGI/MADRS/SOFAS

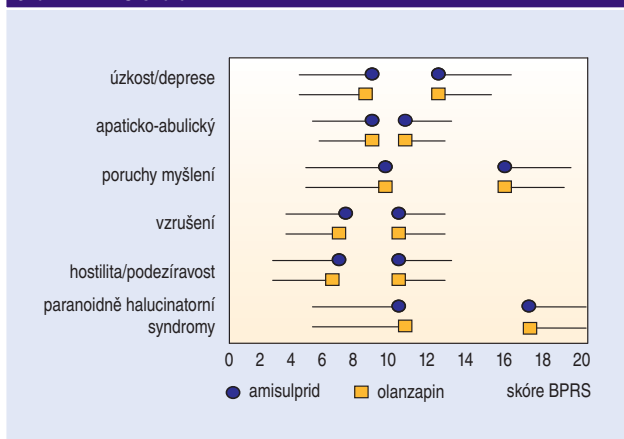
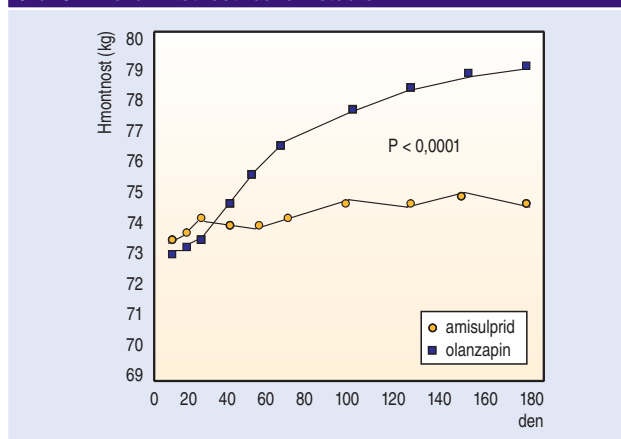
	amisulprid	olanzapin
CGI	n = 183	n = 176
respondéři	108 (59 %)	112 (64 %)
MADRS	n = 186	n = 185
celkové skóre	-6,1 (10,4)	-6,3 (8,7)
SOFAS	n = 182	n = 177
zlepšení (%)	30,0 (54,3)	30,2 (49,5)

Tabulka 10. Výskyt nežádoucích účinků

	amisulprid n = 189	olanzapin n = 188
zvýšení hmotnosti (o více než 7 %)	39 (20,6 %)	66 (35,1 %)
insomnie	14 (7,4 %)	10 (5,3 %)
elevace JT	7 (3,7 %)	32 (17 %)
zácpa	10 (5,3 %)	5 (2,7 %)
EPS	11 (5,8 %)	1 (0,5 %)
amenorea	4 (6,2 %)	–
jakýkoli nežádoucí účinek	107 (56,6 %)	105 (55,9 %)

před léčbou, levá pak skóre po léčbě. Ostatní škály autoři zvolili jako pomocné. Tabulka 8 ukazuje výsledky škály PANSS. Vidíme, že léky se od sebe statisticky významně neliší. Odlišnosti nebyly nalezeny ani při hodnocení škálami CGI, MADRS a SOFAS (škála sociální funkčnosti), což je zřejmé z tabulky 9. Nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulce 10. Pokud jde o celkový výskyt nežádoucích účinků, pak se obě skupiny pacientů nelišily (amisulprid 56,6 % nemocných, olanzapin 55,9 %). Rozdíly však byly nalezeny při hodnocení některých z nich. U amisulpridu se objevila ve více případech amenorea v 6,2 %

(u olanzapinu zaznamenána nebyla) a extrapyramidové příznaky v 5,8 % případech (ty byly u olanzapinu popsány v 0,5 %). Naproti tomu olanzapin byl zatížen vyšším výskytem elevace jaterních testů (17 % proti 3,7 % u amisulpridu) a významným zvýšením hmotnosti (o více než 7 % původní). To se týkalo na konci studie 35,1 % léčených, zatímco u amisulpridu k němu došlo u 20,6 % nemocných. Tento výsledek byl vysoce statisticky významný, jak vidíme v grafu 3. Autoři uzavírají, že prokázali totožnou účinnost obou antipsychotik při léčbě akutní schizofrenie s převahou pozitivních příznaků po dobu šesti měsíců. Oba léky od-

Graf 2. BPRS škála**Graf 3. Změna hmotnosti během studie**

lišuje nikoliv celkové množství, ale spektrum vedlejších účinků.

V závěru se vraťme k počáteční úvaze o mýtech a faktech. Můžeme shrnout, že amisulprid je účinný nejen při léčbě negativní symptomatologie, ale i pozitivních příznaků stejně jako ostatní antipsychotika druhé generace. Přírůstek na váze je problémem řady psychiatrických nemocných. Souvisí bezesporu se změnou jejich životního stylu. Některá antipsychotika navíc navozují zvýšení hmotnosti a další metabolické změny přímo cestou svého receptorového účinku. Amisulprid má tento potenciál nízký. Dalším důležitým konstatováním je, že dosud nebyl prokázán vliv zvýšené prolaktinémie na rozvoj maligních onemocnění ani osteoporózy. Zvýšená prolaktinémie tak může mít individuálně vliv na sexuální a reprodukční funkce nemocného. Je-li pouze laboratorně zjištěna asymptomatická hyperprolaktinémie a pokud její klinický korelát pacienta neobtěžuje, není důvod měnit terapii. A konečně antipsychotika druhé generace se liší navzájem svým spektrem terapeutického účinku, stejně tak účinností v porovnání s klasickými neuroleptiky, přičemž byla prokázána minimálně stejná účinnost amisulpridu jako olanzapinu a risperidonu, a to nejen na negativní, ale i pozitivní symptomatologii. Odlišuje je rovněž skladba vedlejších účinků. Další přímá srovnání A2G navzájem mohou přinést řadu nových zjištění, například mohou být přínosem i při hledání ideálního antipsychotika pro určité skupiny schizofrenních nemocných.

*Předneseno na V. sjezdu
České psychiatrické společnosti, 2004.*

Literatura

1. Braunwald E. Harisson's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 2001: 3211.
2. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1999; 14: 1–10.
3. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 209–218.
4. Curran M, Perry C. Amisulpride. A review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*, 2001; 61 (14): 2123–2210.
5. Danion JM, Rein W, Fleurot O, et al. The Amisulpride Study Group: Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 610–616.
6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta – analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 553–563.
7. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35: 75–86.
8. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: Effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 89–97.
9. Hamner MB, Arana GW. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management. *CNS Drugs* 1998; 10: 209–222.
10. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Current medical research and opinion*, 2004; 20: 2, 189–197.
11. Kapur S, Langlois X, Vinken P, et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: A pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1129–1134.
12. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57–61.
13. Leucht S, Pitschel-Walz G, Kissling W, Engel RR. A meta-analysis of studies with the atypical antipsychotic amisulpride. In: *Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia*. Martin Dunitz, London, 2003: 93–109.
14. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta analysis of randomized, controlled trials. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160, 7: 1209–1222.
15. Marek J. Prolaktin a psychofarmakologie. *Psychiatrie*, 2004; 8 (suppl 2) 8–15.
16. Martin S, Loo H, Peuskens J, Thirumalai S, et al. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: Short-term results at two months. *Current Medical Research and Opinion*, 2002; 18, 6: 355–362.
17. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int., Clin. Psychopharmacology*, 2004; 19, 2: 63–69.
18. Novotný J, Petruželka L. Modifikuje psychiatrická medikace riziko vzniku nádorových onemocnění? *Psychiatrie*, 2004; 8 (suppl 2) 16–19.
19. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1999; 88: 107–117.
20. Puetch A, Fleurot O, Rein W, Amisulpride Study Group: Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 98: 65–72.
21. Rein W, Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety profile of amisulpride in short-and long-term use. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000; 101: 23–27.
22. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. *Epidemiology and therapeutic implications*. *CNS Drugs*, 2001; 15, 7: 537–551.
23. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 1071–1081.
24. Schlösser R, Gründer G, Anghelescu I, et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 33–40.
25. Taylor D, Paton C, Kervin R. 2003 prescribing guidelines. 7-th edition. Martin Dunitz, London, 2003: 272.
26. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 2000; 101: 416–432.
27. Wang PS, Wealker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1147–1154.
28. Wolkowitz OM, Rothschild AJ. *Psychoneuroendocrinology*. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington DC, 2003: 588 s.
29. Masarykův slovník naučný, 1. díl A–Č, Československý Kompas, Praha, 1925, 358.