

TEORETICKÉ PŘEDPOKLADY A PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AMISULPRIDEM

MUDr. Pavel Doubek¹, MUDr. Markéta Zemanová², MUDr. Petr Kozelek¹

¹Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Psychiatrická léčebna Havlíčkův Brod

Zavedení atypických antipsychotik přineslo podstatné zvýšení účinnosti léčby schizofrenie a současné snížení výskytu vedlejších nežádoucích účinků. Atypická antipsychotika jsou heterogenní lékovou skupinou s rozdílnými mechanismy účinku, účinností, snášenlivostí a profilem nežádoucích účinků. Pro velké množství publikovaných informací o jednotlivých preparátech je někdy problematické vytvořit si jasný obraz o možnostech a výhodách jejich užití v klinické praxi. Proto si část lékařů tvoří názor na základě vlastní nebo sdělené klinické zkušenosti.

V našem sdělení se snažíme ukázat oba možné způsoby utváření názoru na atypické antipsychotikum amisulprid a jeho využití v klinické praxi.

Úvod

V posledním desetiletí přineslo podstatné zvýšení účinnosti léčby a současně snížení výskytu vedlejších nežádoucích účinků zavedení atypických antipsychotik do léčby schizofrenie. Mnoho v současné době publikovaných metaanalýz (1, 2, 3, 4, 5) přehledně dokazuje, že užívání atypických antipsychotik je spojeno se signifikantně nižším výskytem extrapyramidových vedlejších účinků u porovnatelných dávkových ekvivalentů při srovnání s klasickými antipsychotiky (12).

Dobrá účinnost atypických antipsychotik je v literatuře popisována zejména v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Proto mají atypická antipsychotika své pevné místo, jako první volba, v léčbě akutních schizofrenních epizod (7).

Atypická antipsychotika jsou heterogenní léková skupina (2) a liší se jak mechanismy účinku, tak účinností, snášenlivostí i profilem vedlejších nežádoucích účinků.

Někdy je velmi těžké skrze velké množství publikovaných informací o jednotlivém preparátu z této skupiny i o jeho srovnání s ostatními atypickými antipsychotiky si vytvořit jasný obraz o možnostech a výhodách jeho užití v klinické praxi. Proto si část lékařů tvoří názor na základě vlastní nebo sdělené klinické zkušenosti. Většinou však jsou využívány oba tyto přístupy v syntéze, jen v individuálně odlišném vzájemném poměru.

V tomto sdělení bychom rádi demonstrovali tyto dva přístupy ve vztahu k atypickému antipsychotiku amisulpridu.

Profil amisulpridu

Amisulprid patří do skupiny substituovaných benzamidů a je selektivní antagonist D2/D3 dopaminových receptorů (12). Jeho předností (stejně jako u sulpiridu) oproti ji-

ným preparátům je blokáda presynaptických D2/D3 dopaminových autoreceptorů při nižších dávkách, vedoucí ke zvýšené syntéze a uvolňování dopaminu, a blokáda postsynaptických, dopaminových zakončení při vyšších dávkách, působící snížení dopaminové transmise.

Indikace amisulpridu jsou tak dvě: dystymie a schizofrenní porucha, které se budeme dále věnovat podrobněji. Amisulprid je účinný v léčbě pozitivních příznaků při akutní exacerbaci schizofrenie (7). Také je prokázána jeho účinnost v léčbě depresivních příznaků akutní exacerbace schizofrenie (9). Současně je prokázána i jeho účinnost na primární negativní příznaky schizofrenního onemocnění (13).

Amisulprid řadíme mezi atypická antipsychotika neboli antipsychotika 2. generace.

Při porovnání účinnosti amisulpridu s klasickými antipsychotiky a také s atypickými antipsychotiky bylo zjištěno, že statisticky významně účinnější než klasická antipsychotika jsou amisulprid, olanzapin, klopazin a risperidon. Účinnost ostatních atypických antipsychotik (quetiapin, ziprasidon, zotepin a sertindol) byla srovnatelná s haloperidolem (2).

Při léčbě schizofrenie pomocí amisulpridu se mohou objevovat vedlejší nežádoucí účinky plynoucí z nedostatku dopaminu. Jsou to postneuroleptické extrapyramidové syndromy, které jsou vázány na dávku, a dále to může být hyperprolaktinémie a z ní plynoucí endokrinní vedlejší nežádoucí účinky (galaktorea, amenorea, snížení libida a potence, gynekomastie). Vzhledem ke schopnostem adaptace se v čase (týdny až měsíce) tento nárůst hladiny prolaktinu snižuje. Dosud také nebyl prokázán vliv zvýšené prolaktinémie na rozvoj maligních onemocnění ani osteoporózy (10).

Mezi atypickými antipsychotiky má prokázaný nejmenší přírůstek hmotnosti během léčby právě amisulprid (11).

Kazuistika 1

Pan A je 42letý muž, psychiatricky léčený od roku 1983 s diagnózou paranoidní schizofrenie.

V rodinné anamnéze nebyla zjištěna psychiatrická zátěž.

Z osobní anamnézy je podstatné, že pan A je narozen v r. 1962, nebyl nikdy vážněji tělesně nemocen. Vychodil několik let základní školy, školní docházku dokončil ve zvláštní škole, vyučil se truhlářem. Na vojně byl 2 roky, v 80. letech měl pětiletou známost se ženou, která se s ním však pro jeho duševní onemocnění rozešla. Od té doby je bez partnerky. Pracoval v oboru, od r. 1990 je v plném invalidním důchodu z psychiatrické indikace. Žije v rodinném domku s rodiči ve vřelém a podporujícím prostředí.

V psychiatrické anamnéze je podstatné, že pan A je psychiatricky léčen od svých 21 let, kdy byl i poprvé na psychiatrii hospitalizován s dg. paranoidní schizofrenie. Od té doby byl opakovaně hospitalizován na psychiatrii, hospitalizace vždy několika-měsíční, projevovала se výrazná a pestrá paranoidně-halucinatorní symptomatika doprovázená značným emočním doprovodem. Remise byly neúplné, krátké, přetrvávaly sluchové halucinace s nepříjemnými obsahy vyvolávající úzkosti. Užíval perfenazin, haloperidol, levopromazin, zuclopenthixol, oxyprotepin decanoát, risperidon, tiaprid, anxiolytika, byl léčen opakovaně i elektrokonvulzivní terapií.

Léky často neužíval podle doporučení lékaře, vynechával je pro jejich vedlejší účinky (EPS).

Ke své zatím poslední hospitalizaci v psychiatrické léčebně byl přijat 6. 7. 2002.

Objektivní psychiatrické vyšetření při příjmu ukázalo, že pacient byl lucidní, správně orientovaný, psychomotorické tempo kolísalo, nálada pokleslá, anxieta až charakteru panických atak pod vlivem sluchových imperativních halucinací nabádajících k suicidii, komentujících a vyhrožujících, trvajících několik hodin denně. Myšlení nevýpravné, fixované na sluchové halucinace, s paranoidním laděním.

Diagnosticky byl pak uzavřen jako chronická paranoidní schizofrenie.

Provedená pomocná a laboratorní vyšetření byla v normě.

Pan A byl k hospitalizaci přijat s léčbou haloperidol 15 mg denně, levopromazin 100 mg denně, biperiden 2 mg denně, haloperidol decanoát 50 mg a 14 dní. Zvyšovány dávky (haloperidol 18 mg denně, levopromazin 200 mg denně, perfenazin 24 mg denně, alprazolam 6 mg denně), zahájeny ECT – série 11 elektrokonvulzí, spolu s pokusem o zvládnutí sluchových halucinací pomocí KBT techniky. Stav pacienta se ale příliš neměnil, jen se zvyrazňovaly vedlejší účinky léků (psychomotorický útlum, extrapyramidový syndrom, hypersalivace). Proto byla zahájena léčba amisulpridem a během 2 měsíců dosaženo dávky 1200 mg amisulpridu denně za postupného vysazení ostatních antipsychotik. Pro emoční doprovod nasazen valproát do dávky 800 mg denně.

Nastalo výrazné zlepšení psychického stavu, odezněly vedlejší účinky původní medikace, odezněla i psychotická symptomatika. Pacient byl emočně živější, se zájmem o pracovní terapii, vycházky a program na oddělení. Další měsíc byl pacientův zcela stabilizován, sluchové halucinace se objevily jen 1x, samy odezněly během několika minut. Ve velmi uspokojivém stavu a v kvalitní remisi byl pacient propuštěn domů po 7 měsíční hospitalizaci, kdy poslední 3 měsíce užíval amisulprid.

Závěrem lze shrnout, že pan A měl ordinován amisulprid během hospitalizace v psychiatrické léčebně poté, co selhala léčba klasickými antipsychotiky i elektrokonvulzivní terapií. Při léčbě amisulpridem došlo k odeznění psychotické symptomatiky, ke zlepšení celkového fungování pacienta, který mohl být po třech měsících užívání amisulpridu propuštěn domů. Stav pacienta je stabilizován při léčbě amisulpridem a valproátem dosud.

Kazuistika 2

Paní B je 77letá žena, přivezena k psychiatrické hospitalizaci s diagnózou organický syndrom s bludy (schizoformní).

Rodinná anamnéza se jevila z psychiatrického hlediska bezvýznamná.

Z osobní anamnézy je podstatné, že sama pacientka se nikdy předtím psychiatricky neléčila. Před 20 lety měla diagnostikován diabetes mellitus I. typu a 2x denně si aplikovala inzulin, před 15 lety prodělala operaci srdeční chlopně, podstoupila cholecystektomii, dlouhodobě ji trápí jen obtíže spojené s gonartrózou pravého kolene a hemoroidy. Pro nedoslýchavost užívá naslouchadlo. Nikdy v minulosti neutrpěla závažný úraz hlavy či bezvědomí, nevyskytl se epiparoxysmus. Vyučila se švadlenou, v současné době je již ve starobním důchodu. Je rozvedená, žila poté 15 let s přítelem.

Kromě zmíněného inzulinu užívala isosorbit dinitrat, omeprazol, warfarin a na noc praktickým lékařem ordinovaný tiaprid.

Paní B byla na Psychiatrickou kliniku 1. LF UK a VFN neodkladně transportována k přijetí v doprovodu svého jediného syna. Její psychický stav se horšil postupně během předcházejících několika měsíců, kdy začala trpět poruchami spánku, často byla plačtivá a především se vyostřovaly konflikty s okolím. Příčinou konfliktů byla zpočátku podezřívavost a vztahovačnost nemocné, tyto projevy však postupně přerůstaly v osočování a verbální agresivitu vůči synově rodině, se kterou sdílela domácnost, i vůči spolunájemníkům v domě. Dle příbuzných viděla nemocná ve všem, co se pro ni snažili vykonat, naschvály a úklady – např. suter, který jí k svátku věnovala snacha, odmítala nosit, jelikož se domnívala, že je oděv napuštěn neznámým jedem. Sousedům vyhrožovala, „aby okamžitě přestali s odčerpáváním elektřiny z jejího bytu“. Situace v domácnosti se stávala stále neúnosnější a pacientka odmítala lékařské vyšetření, to ostatně doporučovala všem ve svém okolí. K psychiatrickému vyšetření se dostavila nedobrovolně, původně přesvědčena, že ji syn odváží k jejímu diabetologovi.

Vstupním vyšetřením byla zjištěna masivní intrapsychická tenze, pacientka ruminovala téma ohrožování ze strany snachy, stěžovala si, že byla odvezena do „ústavu“, aby se jí zbavili jako nepohodlného svědka (což blíže nespecifikovala), paranoidita byla i difúzní, nemocná si odmítala odložit svrchník, odmítala předložit kartu pojištěnce i osobní průkaz. Emotivita byla labilní, přecházela od rezonance po bezradnost a plačtivost, forie pokleslá, dominovala paranoidně-perzekuční bludná produkce, poruchy vnímání jsme neexplorovali, lze však usuzovat na v minulosti přítomné prchavé halucinace sluchové a zrakové (v bytě snad viděla neznámou osobu, která brala její osobní věci), výrazné poruchy spánku časného typu přetrvávaly asi 2 týdny. Poruchy paměti nemocná přiznávala, klinicky byly hodnoceny jako mírné, nejspíše v rámci incipientní vaskulárně-atro-

fické organicity. Chyběl náhled chorobnosti, a jelikož nemocná hrozila sebevražedným jednáním, přijali jsme ji k nedobrovolné hospitalizaci s diagnostickým závěrem – organický syndrom s bludy (schizoformní).

Po přijetí na gerontopsychiatrické oddělení Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN byl nasazen amisulprid, jehož dávku jsme postupně titrovali do 400 mg pro die ve dvou denních porcích. Následně se jako první počal upravovat spánek, který se stal kvalitnějším. Pacientka si však stěžovala na nadměrný útlum i během dne, denní dávku jsme proto redukovali na 300 mg. Zpočátku pacientka odmítala při léčbě spolupracovat, byla negativistická, neustále při sobě v igelitové tašce nosila veškeré osobní věci i oblečení, to ve strachu, aby nebyla okradena. Bylo však zřejmé, že bludná produkce postupně ztrácí emoční náboj a ustupuje do pozadí, návštěvy rodinou se stávaly stále méně konfliktními, pacientka signovala dobrovolné přijetí a o svém bludném přesvědčení začala pochybovat. S ústupem paranoidity se také postupně projasnila nálada a odezněla úzkost i intrapsychické napětí. Paní B se začala postupně zapojovat do psycho-terapeutických a rehabilitačních aktivit našeho oddělení a došlo tak k počátečnímu posunu k uspokojivé sociální údravě. Vstupní laboratorní vyšetření ukázala hyperglykemii v rámci dekompenzace diabetu, jak později pacientka udávala, nedodržovala ordinovanou inzulinoterapii, jelikož se obávala, že inzulinový roztok obsahuje také jed.

Při dimisi byla pacientka klidná, normofrická, bez insomnie, plně nosognotická, bez obsahových poruch myšlení či poruch vnímání a velmi dobře kooperující. Z nemocnice odcházela domů s nezměněnou interní medikací, která byla rozšířena o 300 mg amisulpridu denně, piracetamu 2x1 200 mg denně a zolpidem při případné nespavosti. Terapii amisulpridem tolerovala velmi dobře a kromě počáteční lehké sedace jsme nezjistili žádné další závažné nežádoucí vedlejší účinky. Paní B se vrátila ke svým koníčkům, nadále pomáhala s péčí o vnoučata a vztahy se snachou i synem se harmonizovaly. Její psychický i somatický stav byl při propuštění do ambulantní péče plně kompenzovaný.

Závěr

Odborné publikace a vlastní nebo sdělené klinické zkušenosti s lékem jsou dva základní zdroje informací formujících postoj a názory lékaře na daný preparát. Tento postoj se tvoří i v závislosti na vysoké individuální variabilitě intenzity zastoupení obou zdrojů ve výsledném klinickém pohledu.

Amisulprid je dle publikované literatury účinným, bezpečným a dobře snášeným

atypickým antipsychotikem s jedinečným (na dávku vázaným) mechanismem účinku na dopaminergní systém. Jeho podávání je zatíženo jen několika možnými podstatněji vedlejšími účinky (extrapyramidové vedlejší nežádoucí účinky, hyperprolaktinémie). Vhodnou edukací pacienta a správným vedením farmakologické léčby je však možné vliv těchto nežádoucích účinků na život pacienta podstatně zmírnit, nebo dokonce eliminovat.

Dle uvedených praktických zkušeností bylo nasazení amisulpridu dobrou volbou ve farmakoterapii jak u chronické paranoidní schizofrenie, tak u organického syndromu s bludy.

Závěrem lze shrnout, že u amisulpridu můžeme pozorovat konvergenci názorů pramenících z publikované literatury o preparátu s názory pramenícími z praktického klinického sledování léčby tímto preparátem.

*Práce byla podpořena
Výzkumným záměrem MSM 111100001*

Literatura

1. Adams CE, Coutinho E, Duggan L, Gilbody S, Leucht S, Wahlbeck K. Cochrane Schizophrenia Group. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CDD51334.
2. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 553–564.
3. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. Br Med J. 2000; 321: 1371–1375.
4. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B: Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001; 158: 518–526.
5. Leucht S, Pitschel-Waltz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. Schizophr Res. 1999; 35: 51–68.
6. Leucht S, Pitschel-Waltz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual „atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry. 2002; 159: 180–190.
7. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003; 361: 1581–1589.
8. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal no. 43. London 2002, UK: NICE.
9. Peuskens J, Möller HJ, Peuch A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. Eur Neuropsychopharmacology. 2002; 12: 305–310.
10. Pidman V, Látalová K. Amisulprid – mýty a fakta. Psy pro Praxi. 2004; 5: 276–280.
11. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. Epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs. 2001; 15, 7: 537–551.
12. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet Q, et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 280: 83–97.
13. Storosum JG, Elferink AJA, van Zweiten BJ, van Strik R, Hoogendijk WJG, Broekmans AW: Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? Schizophr Bull. 2002; 28: 193–201.