

ANTIKONVULZÍVA V LIEČBE PSYCHÓZ SCHIZOFRÉNNÉHO OKRUHU

MUDr. Ludvík Nábělek, MUDr. Ján Vongrej

Psychiatrické oddelenie, FNŠP FBR, Banská Bystrica

Významný podiel pacientov liečených pre schizofréniu nedostatočne odpovedá na štandardnú liečbu antipsychotikami. Jednou z možností, ako zlepšiť účinnosť antipsychotickej terapie, je použitie augmentačných stratégií inými liekovými skupinami. Antikonvulzíva sa čoraz častejšie používajú ako prídavná terapia v akútnej i dlhodobej terapii psychóz schizofrénného okruhu. Valproát je najčastejšie predpisovanou prídavnou medikáciou na zvládanie afektívnych symptómov, impulzivity, hostility a agresívnych prejavov psychózy. Niektoré štúdie poukazujú tiež na opodstatnenosť augmentácie antikonvulzívmi pri liečbe na terapiu rezistentných stavov.

Kľúčové slová: na liečbu rezistentná schizofrénia, antikonvulzíva, karbamazepín, valproát.

ANTIEPILEPTIC MEDICATIONS IN THE THERAPY OF PSYCHOSIS OF SCHIZOPHRENIC TYPE

A significant minority of schizophrenic patients fail to respond to standard antipsychotic therapy. An alternative way of enhancing efficacy may be the use of augmentation strategies with other classes of drugs. Anticonvulsants are increasingly being used as adjunctive treatment in both acute and long-term management strategies for psychosis. Valproate is the most commonly prescribed adjunct to manage: mood disturbances as well as impulsivity, hostility and aggression in psychosis. Some reports note a beneficial role of anticonvulsants in the management of treatment-refractory psychosis.

Key words: treatment-refractory schizophrenia, anticonvulsants, carbamazepine, valproate.

Úvod

Schizofrénia je chronická psychotická porucha vyznačujúca sa niekoľkými okruhmi symptómov. Popri pozitívnych a negatívnych príznakoch môžeme identifikovať tiež dimenziu afektívnu (reprezentovanú najmä úzkostnými a depresívnymi príznakmi), agresívnu (impulzivita, hostilita, agresívne správanie) a kognitívnu.

Objav antagonistov dopamínových D2 receptorov v päťdesiatych rokoch minulého storočia obrátil pozornosť predovšetkým na pozitívne symptómy ochorenia, ktoré tieto medikamenty (dnes známe ako klasické resp. typické antipsychotiká) dokážu dramatickým spôsobom redukovať. Na druhej strane klasické antipsychotiká vykazujú len obmedzenú schopnosť kupírovať ďalšie symptómové okruhy schizofrénie, navyše spôsobujú závažné vedľajšie účinky (extrapyramídové vedľajšie účinky, tardívna dyskinezia, hyperprolaktinémia a i.), pre mnohých pacientov ťažko tolerovateľné. Až 20–30 % pacientov s diagnózou schizofrénie je pritom rezistentných na liečbu klasickými antipsychotikami a až u 15–30 % pacientov užívajúcich lieky dochádza do jedného roka k relapsu ochorenia.

Neskôr (prevážne v deväťdesiatych rokoch 20. storočia) do praxe zavedené tzv. atypické antipsychotiká preukázali porovnateľný účinok (vo vzťahu ku klasickým antipsychotikám) voči pozitívnym symptómom schizofrénie, rovnako alebo lepšie ovplyvňujú

negatívne symptómy a výrazne lepšie afektívne symptómy a kognitívne funkcie. Hoci moderné atypické antipsychotiká jednoznačne vyvolávajú menej extrapyramídových a neuroendokrinných vedľajších účinkov ako prvá generácia antipsychotík, nemožno povedať, že by boli celkom prosté nežiaducich efektov. Najväčším problémom v tejto súvislosti sa ukazujú byť metabolické účinky antipsychotík, charakterizované rýchlym a významným vzostupom hmotnosti sprevádzaným dyslipidemiou, rezistenciou na inzulín, hypertenziou a kardiovaskulárnymi rizikami. Podobné ako pri liečbe klasickými antipsychotikami mnohí pacienti sú len parciálnymi respondérmi na liečbu, pričom najčastejšie perzistujúcimi symptómami sú práve pozitívna a negatívna symptomatika, kognitívne poškodenie, afektívna labilita, hostilita, impulzivita a agresívne správanie. Aj v ére atypických antipsychotík tak existuje potreba hľadať spôsoby, ako posilniť antipsychotickú účinnosť liečby pacientov so schizofrénnou poruchou a zlepšiť tolerovanosť antipsychotickej liečby.

Asi najčastejšie využívanou stratégiou v súčasnosti je snaha liečiť nonrespondérov „koktailom“ antipsychotík kombinujúcim lieky s dlhou okupanciou dopamínových D2 receptorov s liekmi s krátkym trvaním okupancie. Napriek tomu však antipsychotická polyfarmácia zrejme nie je ani najefektívnejšou a ani najlacnejšou cestou k dosiahnutiu zlepšenia terapeutickej odpovede. Navyše, takýto prístup môže rozširovať okruh aj intenzitu vedľajších

príznakov v porovnaní s antipsychotickou monoterapiou (16).

Alternatívnou cestou k dosiahnutiu zlepšenia účinnosti antipsychotickej terapie môže byť použitie augmentačných postupov s inými liekovými skupinami – napriek tomu, že pri väčšine z nich nebol dosiaľ potvrdený účinok v randomizovaných klinických skúšaniach. Najčastejšie sa v odbornej psychiatrickej literatúre vyskytujú údaje o augmentácii antikonvulzívmi (najmä karbamazepínom a valproátom), lítiom a benzodiazepínmi.

Karbamazepín v liečbe psychóz schizofrénného okruhu

Úvahy o potenciálnej účinnosti karbamazepínu na augmentáciu antipsychotického pôsobenia u pacientov rezistentných na liečbu sa pôvodne odvíjali od jeho antiepileptických účinkov a od pozorovaní, že u pacientov schizofrenikov s manifestným agresívnym správaním sa častejšie vyskytujú abnormné EEG záznamy. V dvojito slepej štúdii Neppeho (11) napríklad došlo u 9 z 11 chronických psychotických pacientov s eeg abnormitami v oblasti temporálnych lalokov (bez manifestných klinických záchvatov) po pridaní karbamazepínu k terapii klasickými antipsychotikami k zlepšeniu stavu. Podobné zistenia – ústup agresívnych prejavov u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu antipsychotikami – konštatovali Schulz a spol. (13). V ďalších štúdiách karbamazepín nepreukázal lepší augmentačný

potenciál v porovnaní s lítiom (14), takisto sa nepreukázal ani antipsychotický účinok karbamazepínu v monoterapii (6). Augmentácia antipsychotík karbamazepínom bola úspešná v malých kontrolovaných štúdiách (15), efekt bol však väčšinou malý a nešpecifický.

Presvedčivo sa nenaplnili ani očakávania vyplývajúce z účinnosti karbamazepínu pri liečbe bipolárnej poruchy. V dvojito slepej štúdii zameranej na liečbu schizoafektívnej psychózy (12) bol konštatovaný len mierne pozitívny účinok pridaného karbamazepínu v porovnaní s placebom k základnej liečbe antipsychotikom. V iných štúdiách sa kombinácia karbamazepínu a antipsychotika ukázala byť rovnako účinná (10) alebo o niečo lepšia (9) ako kombinácia antipsychotika s placebom.

Karbamazepín sa neodporúča kombinovať s klopazínom pre potenciálne riziko spôsobiť leukopéniu resp. agranulocytózu. Karbamazepín môže navyše indukciou pečenejých enzýmov (najmä CYP 2D6 a 2C9/19) znižovať plazmatické hladiny antipsychotík a tým aj ich antipsychotickú účinnosť. V štúdii Kahna a spol. (7) bolo napr. zistené až 50% zníženie hladiny Haloperidolu po pridaní karbamazepínu.

Vo všeobecnosti teda možno označiť prínos karbamazepínu pre liečbu psychóz schizofrénneho okruhu za obmedzený až žiadny, priaznivý efekt azda možno očakávať len pri zvládaní agitovanosti a excitácie.

Valproát v liečbe psychóz schizofrénneho okruhu

Najväčšia pozornosť sa v súvislosti s použitím antikonvulzív na augmentáciu liečby schizofrénie v súčasnosti právom venuje valproátu. Odhladiadnuc od stavov so silnou afektívnou komponentou však ani valproát nepreukázal signifikantný účinok na liečbu schizofrénie v monoterapii. Súčasné štúdie sa preto zameriavajú hlavne na možnosti použitia valproátu ako prídátnej terapie pri liečbe psychóz schizofrénneho okruhu.

V dvojito slepom sledovaní autorov Dose a spol. (5) sa kombinácia haloperidolu a valproátu ukázala byť účinnejšia ako kombinácia haloperidolu a placeba. Randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia Wassefa a spol. (17) zameraná na účinnosť valproátu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej schizofrénie preukázala tak zlepšenie všeobecnej psycho-patologickej symptomatiky ako aj pozitívnej a negatívnej symptomatiky v skupine pacientov užívajúcich valproát. Podobná štúdia toho istého autora (18) preukázala priaznivý efekt pridaného valproátu k antipsychotickej terapii aj pri zvládaní prejavov hostility a agresie voči okoliu.

Zatiaľ čo vyššie spomenuté štúdie pracovali s relatívne malými súbormi pacientov, multicentrická štúdia Caseyho a spol. (2) zahŕňala 242 subjektov s akútnou exacerbáciou schizofrénie. Pacienti boli rozdelení do skupín užívajúcich risperidon alebo olanzapín v kombinácii s valproátom alebo placebom. Výsledky preukázali, že kombinácia valproátu s risperidonom alebo olanzapínom vedie k signifikantne väčšiemu poklesu PANSS-skóre v porovnaní so samotnými antipsychotikami v druhom týždni sledovania, vo štvrtom týždni liečby vykazovali obe skupiny rovnaké zlepšenie. Toto zaujímavé zistenie evokuje potrebu ďalších štúdií s cieľom na jednej strane potvrdiť, že augmentácia valproátom skutočne skracuje dobu nástupu účinku antipsychotík, na druhej strane overiť užitočnosť dlhodobej augmentácie antipsychotickej liečby valproátom.

Obdobné – prevážne pozitívne – výsledky boli pozorované pri použití valproátu v liečbe schizoafektívnej psychózy. Češková a Kašpárek (3) referujú o štyroch malých kontrolovaných štúdiách s monoterapiou valproátom v tejto indikácii, ďalšie otvorené štúdie potvrdzujú priaznivý účinok kombinácie valproátu a klopazínu (8).

Je možné konštatovať, že augmentácia valproátom má celosvetovo stúpajúci trend v terapii psychóz schizofrénneho okruhu, a to aj na úkor lítia a karbamazepínu (1). Terapeutické rozpätie ani plazmatické hladiny valproátu v týchto indikáciách sa nelíšia od dávkovania a hladín pri liečbe záchvatových stavov a bipolárnej poruchy, hoci konkrétne štúdie zamerané na skúmanie týchto parametrov pri liečbe schizofrénie dosiaľ publikované neboli. Odporúča sa počiatočná dávka 15 mg/kg s následnou úpravou dávkovania podľa aktuálneho stavu (terapeutický rozsah 375–2000 mg pro die), čomu zodpovedajú plazmatické hladiny 50–100 µg/l. Kyselina valproová je induktorom pečenejých enzýmov (najmä CYP 450 2C9/19 a 3A4), čím zvyšuje plazmatické koncentrácie niektorých antipsychotík i napr. karbamazepínu. Treba to brať do úvahy z hľadiska prevencie dôsledkov niektorých potenciálnych interakcií (epileptogénne pôsobenie klopazínu príp. zotepínu, toxické hladiny karbamazepínu a pod.).

Tzv. nové antikonvulzíva v liečbe psychóz schizofrénneho okruhu. Najviac štúdií sledujúcich neuropsychotropné účinky gabapentínu, lamotrigínu a topiramátu sa doteraz týkalo ich možného využitia v liečbe bipolárnych porúch. Bolo popísaných niekoľko kazuistík s aplikáciou lamotrigínu a topiramátu ako prídátnej terapie pri liečbe schizoafektívnej psychózy, s augmentáciou lamotrigínom bola realizovaná malá úspešná otvorená štúdia

u nonrespondérov na klopazín (4). Konzistentných poznatkov z ich využitia v liečbe psychóz schizofrénneho okruhu je však málo a hodnotiť ich účinnosť ako prídátnych liekov v terapii schizofrénie resp. schizoafektívnej psychózy je zatiaľ predčasné.

Záver

Správna iniciálna liečba schizofrénie predpokladá aplikáciu vhodného antipsychotika použitého v monoterapii. Ako liek prvej voľby prichádza v súčasnosti do úvahy niekoľko atypických antipsychotík s potvrdeným priaznivým účinkom na zvládnutie akútnej psychotických stavov (v našich podmienkach risperidon, olanzapín, kvetiapín, amisulprid, zotepín a ziprasidon). Všetky sú lepšie tolerované a aj komplexnejšie účinné ako generácia „klasických“ antipsychotík reprezentovaná napríklad haloperidolom. Ak primárna monoterapia zlyháva, sú indikované alternatívne stratégie liečby. Pred akoukoľvek zmenou terapie je však nevyhnutné zvážiť, či doterajšia liečba bola aplikovaná v primeranej dávke dostatočne dlhý čas. Prvým krokom pri nedostatočnej odpovedi na monoterapiu atypickým antipsychotikom by mala byť zmena na monoterapiu iným atypikom. Takýto postup je aj menej finančne náročný ako väčšina iných užívaných stratégií a mal by byť zvolený skôr, ako sa rozhodneme pre iné možnosti. Až pri zlyhávaní pokusov o monoterapiu viacerými atypikami je namieste odporučiť iné možnosti liečby. Prvou voľbou v druhom slede by mohla byť augmentácia antikonvulzívom valproátom, následovaná zmenou na klopazín alebo niektoré z klasických antipsychotík. Až potom prichádza do úvahy polyfarmácia viac ako jedným antipsychoticky pôsobiacim preparátom.

Ako vyplýva z prezentovaných údajov, napriek tomu, že antikonvulzíva (najmä karbamazepín a valproát) sú pomerne často kombinované s antipsychotikami pri liečbe psychóz schizofrénneho okruhu, aktuálne metaanalýzy nepotvrdzujú významnejší účinok augmentácie karbamazepínom u pacientov s diagnózou schizofrénie. Na druhej strane analýzy použitia augmentácie valproátom potvrdzujú užitočnosť takéhoto postupu na redukcii psychotických príznakov prinajmenšom u niektorých pacientov v akútnej aj dlhodobej liečbe. Pridanie valproátu k antipsychotickej terapii viedlo k rýchlejšiemu nástupu účinku a priaznivému ovplyvneniu pozitívnych i negatívnych príznakov schizofrénie, ako aj afektívnych symptómov, impulzivity, hostility a agresívneho správania. Zatiaľ je predčasné hodnotiť účinnosť tzv. nových antikonvulzív ako prídátnych liekov pri liečbe psychóz schizofrénneho okruhu.

Literatura

1. Casey DE. Anticonvulsants as adjunctive treatment in psychosis. Přednáška na APA 2001 Annual meeting, New Orleans, 2001.
2. Casey DE, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 182–192.
3. Češková E, Kašpárek T. Kdy je polyfarmakoterapie léčbou první nebo druhé volby? I. část. *Čes a slov Psychiat*, 2003; 99: 134–141.
4. Češková E, Kašpárek T. Kdy je polyfarmakoterapie léčbou první nebo druhé volby? II. část. *Čes a slov Psychiat*, 2003; 99: 189–193.
5. Dose M, et al. Combined treatment of schizophrenic psychosis with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry*, 1998; 31: 122–125.
6. Garpenter WT, et al. Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 69–72.
7. Kahn EM, et al. Change in haloperidol level due to carbamazepine: a complicating medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 1990; 10: 54–57.
8. Kando JC, et al. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 1994; 55: 255–257.
9. Klein E, et al. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 165–170.
10. Moller HJ, et al. Doubleblind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as comedication to haloperidol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1989; 13: 127–136.
11. Neppe VM. Carbamazepine as adjunctive treatment in nonepileptic chronic inpatients with EEG temporal lobe abnormalities. *J Clin Psychiat*, 1983; 44: 407–409.
12. Okuma T, et al. A double blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiat Scand*, 1989; 80: 250–259.
13. Schulz SC, et al. Nonresponders to neuroleptics: a distinct subtype. In: Schulz SG, Tamminga CA. (eds): *Schizophrenia: Scientific progress*. Oxford University Press, 1989: Oxford, 341–350.
14. Schulz SC, et al. Lithium and carbamazepine augmentation in treatment-refractory schizophrenia. In: Angrist B, Schulz SC, (eds.). *The neuroleptic nonresponsive patient: characterization and treatment*. APA, 1990: Washington DC, 109–136.
15. Schulz SC, et al. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 366–372.
16. Stáhl S. Key issues and unmet needs in schizophrenia. In: Kapur S, Lecrubier Y. (eds.). *Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia*. Martin Dunitz, 2003: London, 237–253.
17. Wassef AA, et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2000; 20: 357–361.
18. Wassef AA, et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol*, 2001; 21: 21–26.