

# ZOTEPÍN V LIEČBE SCHIZOFRÉNIE A JEHO ĎALŠIE INDIKÁCIE

MUDr. Ivan André, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF UK a FN Bratislava

<sup>2</sup>Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

Práca prináša prehľad kľúčových poznatkov o zotepíne, staršieho i novšieho charakteru. Zaoberá sa zaujímavou históriou tohto liečiva, zamýšľa sa nad súčasnou pozíciou a možnosťami tohto atypického antipsychotika. K práci je pripojená aj kazuistika, ktorá dokresľuje postavenie tohto liečiva z praktického hľadiska.

**Kľúčové slová:** zotepín, klinická účinnosť, súčasnosť a perspektívy.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(2): 86–88

## Úvod

Súčasná klinická prax v psychiatrii je ovplyvnená niekoľkými základnými procesmi. Tradičné teoretické koncepty ustupujú novým prístupom, čoho odrazom sú súčasné diagnostické systémy založené na ateoreticko- pragmatickom poňatí. Rozširuje sa terapeutický potenciál, pričom nové postupy musia byť podložené nielen svojou účinnosťou, ale hlavne bezpečnosťou. Viacej sa sledujú rôzne biologické parametre, klinické obrazy sa ponímajú a diferencujú novým spôsobom, široko sa používajú posudzovacie škály. Prebieha proces rozširovania indikačného okruhu novších preparátov, na druhej strane ale aj vyraďovanie starších liekov a s tým aj rôznych zaužívaných terapeutických schém. Dnes si už treba len spomenúť, koľko dobrých služieb poskytli také liečivá, ako napr. thioridazín či perfenazín. Vznikajúce medzery sú zapĺňané novými preparátmi, vytvárajú sa nové terapeutické schémy a postupy, ktoré sa viac či menej utvrdzujú v povedomí klinických psychiatrov. Jedno z liečiv, ktoré je do týchto procesov významne zapájané, je antipsychotikum zotepín.

## Zotepín – história a súčasnosť, perspektívy

Zotepín je tricyklické antipsychotikum, ktoré sa zaraďuje medzi multireceptorové antagonisty (MARTA), spolu s klopazínom, olanzapínom a quetiapínom. Jeho hlavný antipsychotický účinok spočíva v redukcii dopamínových funkcií blokádou D1 a D2 receptorov, ďalej pôsobí antagonisticky na sérotonínové receptory a inhibuje reuptake noradrenalinu. Zotepín blokuje histamínové H1 receptory, a preto pôsobí sedatívne, má aj anticholinergné pôsobenie, ktoré je ale nižšie ako pri klopazíne. Dobré sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu, najvyššia plazmatická hladina je dosiahnutá po 2 až 3 hodinách, eliminačný polčas je 14 hodín. Do metabolizmu zotepínu nie je zapojený CYP 2D6, z čoho vyplýva menšia možnosť farmakokinetických interakcií (13).

Sú krajiny, kde sú skúsenosti s používaním tohto liečiva dlhé, napr. v Japonsku sa zotepín predpisuje

už 25 rokov, v Nemecku je v klinickej praxi od r. 1990, u nás prešiel registračným procesom a uvedením do praxe až v r. 2000, resp. 2001. Pomerne zaujímavá je história tohto liečiva. Vzhľadom na multireceptorovú afinitu zotepínu bola v Japonsku na začiatku sústredená pozornosť na rôzne možnosti jeho pôsobenia, včítane ovplyvnenia negatívnej schizofrenickej symptomatológie. Rôzne partikulárne aspekty sledovania však onedlho ustúpili ďalším, novoobjaveným účinkom zotepínu (8). Bol ním predovšetkým výrazný antimanický a sedatívny efekt. Zaujímavé boli diskusie okolo jedného metabolického aspektu zotepínu, zistilo sa totiž, že výrazne znižuje hladinu kyseliny močovej v sére, čoho výsledkom boli úvahy o vzťahu agresivity ku kyseline močovej. Mnohé práce v tomto období referovali o vynikajúcom účinku zotepínu na afektívne stavy v rámci schizoafektívnej poruchy a agresívne a hostilné prejavy u pacientov so schizofréniou. Tieto klinické stavy sa postupne stali hlavnými indikačnými oblasťami zotepínu, iné možnosti použitia boli v úzadí. Zo širokospektrálneho liečiva sa teda stalo liečivo s užším použitím. Jeho takmer celosvetová reputácia ako účinného a bezpečného antipsychotika so širokospektrálnym účinkom vznikla až po etablovaní v Nemecku a Rakúsku začiatkom 90. rokov (8).

Klinické štúdie u pacientov s akútnou schizofréniou poukázali na spoľahlivý antipsychotický účinok zotepínu, bol minimálne tak efektívny ako haloperidol, ale oveľa lepšie tolerovaný (7, 12), lepšie ako haloperidol ovplyvňoval aj negatívne symptómy (2). Viaceré štúdie sú so zhodnotením jeho účinku na negatívne symptómy opatrné, či zdržanlivé, doporučujú ďalšie skúmanie (napr. 5, 9). V dlhodobých štúdiách bol zafixovaný nižším počtom relapsov ako placebo (6). Cooper a kol. (5, 6) na základe vykonaných štúdií u chronických, ako aj akútnych foriem schizofrenie doporučujú dávkovať zotepín od 150 do 200 mg denne, dávka by sa mala postupne, asi týždeň titrovať, maximálna dávka 300 mg denne by sa nemala prekračovať. Drobné pribatie na váhe sa môže u pacientov vyskytnúť, nepatrné predĺženie QT intervalu sa občas objavilo, ale bolo klinicky irelevantné, u pacientov s ochoreniami

kardiovaskulárneho systému sa doporučuje samozrejme tieto parametre dôkladnejšie sledovať.

Podľa Švestku (16) teda zotepín splnil väčšinu kritérií zaradenia medzi atypické antipsychotiká, s tým, že jeho pôsobenie na kognitívne funkcie musí byť ešte v budúcnosti preverené a porovnané s inými atypickými antipsychotikami. Zotepín bol v jednotlivých sledovaniach zafixovaný významne nižším výskytom nežiadúcich extrapyramídových reakcií ako haloperidol, v niektorých štúdiách sa v tomto smere dokonca nelíšil od placeba. Zvyšoval však prolaktinému, pôsobil mierne anticholinergne a kvôli svojim antihistamínovým vlastnostiam aj sedatívne a mierne zvyšoval telesnú hmotnosť. V závislosti na dávke, obdobne ako klopazín, môže pôsobiť epileptogénne.

Výsledkom známej meta-analytickej štúdie (4) bolo, že zotepín spoľahlivo ovplyvňuje všetky schizofrenické symptómy, jeho účinnosť a bezpečnosť sú preverené rozsiahlou praktickou skúsenosťou, kedy bol podávaný širokému okruhu pacientov, v rôznom veku a s rôznou psychiatrickou a telesnou komorbiditou. Je dobre tolerovanou medikáciou, aspoň tak účinnou ako konvenčná antipsychotická medikácia.

Na 12-člennom súbore pacientov s diagnózou schizofrenie boli získané prvé skúsenosti so zotepínom aj na Psychiatrickej klinike v Bratislave (11). Išlo o otvorené klinické sledovanie s dobou monitorovania 8 týždňov, s použitím škály PANSS, posudzovala sa CGI – intenzita a extrapyramídové prejavy na Simpson-Angusovej škále. Zotepín sa ukázal ako účinné antipsychotikum, v sonde kliniky dosiahol 50 % pacientov remisiu, 75 % zúčastnených reagovalo pozitívne na liečbu. Účinok na pozitívnu symptomatológiu bol výraznejší ako na negatívnu, mierne extrapyramídové prejavy sa objavili len pri vyšších dávkach (175–350 mg). Vo dvoch prípadoch bol naopak pozorovaný ústup extrapyramídových prejavov navodený predchádzajúcou liečbou. Iné nežiadúce účinky boli nevýznamné, váhový prírastok nebol pozorovaný.

Briken a kol. (3) porovnávali účinok zotepínu, olanzapínu a risperidonu na hostilitu u pacientov so schizofréniou. Zotepín mal signifikantne väčší

efekt na hostilitu ako risperidón, podľa autorov to bolo najmä v dôsledku jeho výraznejšieho vplyvu na pozitívne symptómy, ako aj sedatívnych účinkov zotepínu. Olanzapín dopadol v tejto štúdii lepšie ako risperidón, zotepín však neprevýšil.

Rainer a kol. (14) referujú o možnostiach použitia zotepínu u pacientov s demenciou. U 24 pacientov s Alzheimerovou chorobou a inými typmi demencie bol v 8-týždňovom období podávaný zotepín v nižších dávkach, od 12,5 do 150 mg denne. Behaviorálne a psychologické symptómy demencie boli dobre ovplyvnené, extrapyramídové symptómy sa výraznejšie nemanifestovali, kognitívna výkonnosť nebola zásadnejšie poškodená. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami boli únava a útlm.

Antimanická účinnosť zotepínu bola demonštrovaná v štúdii Amanna a kol. (1), v otvorenej pilotnej štúdii autori preukázali jeho účinnosť a rýchly terapeutický efekt u manických pacientov aj s ťažkými formami ochorenia, pacienti dobre tolerovali zotepín, extrapyramídové prejavy neboli výrazné a záviseli od dávky, vegetatívne vedľajšie prejavy ako aj príberanie na váhe boli nevýrazné.

Viaceré práce sa zaoberajú možnosťami prechodu na zotepín z iných atypických antipsychotík, Nan-Ying (10) referoval o skúsenostiach z Taiwanu, kde sú tieto postupy pomerne dobre vyskúšané najmä pri vysadzovaní klopazínu, z dôvodu vážnych nežiadúcich účinkov. V dvojročnom sledovaní dokázal zotepín udržať pacienta v remisii vo väčšine prípadov, ukázala sa jeho schopnosť zlepšovať extrapyramídové prejavy navodené predchádzajúcou liečbou.

Švestka (17) sa zmieňuje aj o ďalších možnostiach zotepínu, otvorené sú jeho možnosti v liečbe bipolárnej afektívnej poruchy, psychotickej depresie, mohol by mať svoje zastúpenie v ovplyvňovaní agresívnych a násilných prejavov u jedincov s poruchou osobnosti.

### Kazuistika

52ročný pacient, slobodný, bezdetný, 20 rokov v psychiatrickej starostlivosti s diagnózou schizofrénie, invalidný dôchodca. Opakovane bol psychiatricky hospitalizovaný v PL Šternberk, ako aj na Psychiatrickej klinike v Olomouci (12x).

Z anamnézy: Obaja rodičia boli psychiatricky liečení, matka pre trvalú poruchu s bludmi, sestra liečená pre sklerózu multiplex. Obaja rodičia zomreli ako 81roční v r. 2003. V detstve prekonal bežné

infekcie, trpel atopickým ekzémom, vychodil ZŠ, potom gymnázium s maturitou, je nevojak, známosť nemal, zostal žiť s rodičmi. Alkohol nepije, nefajčí, drogy nikdy nebral.

Z posledných hospitalizácií: október 2001, diagnostický záver – paranoidná schizofrénia. Relaps bol sprevádzaný násilím voči rodičom, podávané bolo klasické antipsychotikum. Marec 2002, opäť relaps, nebral lieky, bol agresívny voči rodičom, pri prijatí paralogické myslenie, prevládala negatívna symptomatológia. Dosiahnutá remisia nebola ideálna, nedalo sa ale očakávať, že by pokračovanie hospitalizácie stav výraznejšie ovplyvnilo, na prianie rodičov bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Terapia nebola zmenená. August 2002, ten istý dôvod hospitalizácie. Marec 2003, prijatý opätovne ako stupňujúce sa sociálne zlyhávanie, počas hospitalizácie umierajú rodičia, pacient odišiel z vychádzky, nevrátil sa do liečebne.

September 2003, pacient privedený mestskou políciou v sprievode sociálnej pracovníčky, údajne sa už dlhší čas pohybuje v zúboženom stave po námetí, chová sa inadekvátne, nebolo možné sa s ním dohodnúť. Udal, že bol nedávno prepustený z nemocnice, že išiel domov, ale rodičia zomreli a on nemal kľúče, vôbec potom nespával, prespával v pasážach a rôzne... Udal, že on nič nepotrebuje, nikomu neubližuje, cíti sa dobre, chce byť slobodný... Pri prijatí bol lucídny, kompletne orientovaný, myslenie bolo obsahovo redukované, emotivita oploštelá, floridná psychopatologická symptomatológia nebola pozorovaná, nebol agresívny. Konštatovaná degradácia osobnosti, postprocesuálny defekt, anozognózia. Diagnostický záver – reziduálna schizofrénia, podávané boli klasické antipsychotiká, váha bola 66 kg. Pri kontrole koncom októbra 2003 sa choval nekonfliktne, samotársky, nedbal o svoj zovňajšok. Bol nutný dohľad a pomoc v hygieene, na druhej strane sa ale stravoval, lieky užíval. Bol nasadený Zoleptil v dávke 3x25 mg, váha bola 78 kg. Vo februári 2004 – Zoleptil podávaný v dávke 3x50 mg, váha 80 kg. V marci 2004 – Zoleptil v dávke 100–50–100 mg, v apríli zníženie na 100–0–100 mg. V septembri toho istého roku pri kontrolnom vyšetrení lucídny, kompletne orientovaný, bez porúch vnímania, myslenie súvislé, kognitívne funkcie deteriorované, plochšia emotivita, osobnosť s defektom. Diagnostický záver – reziduálna schizofrénia.

Záverom kazuistického prípadu možno povedať, že pacient trpí dlhodobo na schizofrenické ochorenie, ktoré má u neho chronický priebeh, s veľkým

počtom hospitalizácií. Pokiaľ žili rodičia, brávali ho domov, do r. 2003. Dostával antipsychotiká 1. generácie, vždy ich však prestal užívať, stával sa agresívny voči rodičom a musel byť rehospitalizovaný. Pri poslednej hospitalizácii bol ordinovaný Zoleptil v dávke 75 mg na deň, postupne bola dávka zvýšená na 200 mg denne. Po celú dobu bolo možné pozorovať zlepšenie sociability, známky agresivity sa neobjavovali. Pretrvávala negatívna symptomatológia, floridné prejavy neboli prítomné. Efekt liečby spočíval v dobrej sociálnej adaptácii, zlepšila sa komplikácia, lieky užíval, keby existovalo v okolí chránené bývanie s dozorom, bol by tam indikovaný.

### Záver

Na základe uvedených poznatkov ako aj praktických skúseností možno zotepín z hľadiska bežnej klinickej praxe hodnotiť nasledovne. Ide o liečivo s veľmi dobrou účinnosťou najmä pri stavoch psychotického nekludu, s optimálnym dávkovacím rozsahom 150–200 mg na deň. V dávkach do 300 mg sa väčšinou vyhneme závažnejším extrapyramídovým prejavom, ako aj iným závažnejším nežiadúcim účinkom. U starších pacientov musí byť dávkovanie redukované, končíme s dávkou maximálne 150 mg denne (15). Ak sa chceme vyhnúť nadmernej sedácii a útlmu, dávku treba postupne titrovať. Výhodou lieku je jeho flexibilné dávkovanie, širokospektrálny účinok a už spomenutý, často potrebný sedatívny efekt.

Za vyše 20 rokov používania zotepínu bolo týmto liečivom bezpečne preliečených viac ako 5 miliónov pacientov (10), jednoznačne ide o antipsychotikum, ktoré má svoje miesto nielen v doteraz dobre overených indikáciách, ale pre svoj širokospektrálny účinok a priaznivé ekonomické parametre má potenciál aj pre nové terapeutické stratégie, ktoré sa uplatňujú v dennej klinickej praxi v dôsledku vyradovania starých preparátov. Ide najmä o terapeutické ovplyvnenie afektívnych porúch, organických stavov, ako aj porúch osobnosti, hlavne tam, kde sú spojené s agresívnymi a hostilnými prejavmi.

FIREMNÍ SDĚLENÍ

**MUDr. Ivan André, PhD.**  
Psychiatrická klinika FN a LF UK  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
e-mail: ivan.andre@faneba.sk

### Literatúra

1. Amann B, Sterr A, Mergl R et al. Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. *Bipolar disorders* 2005; 7: 471–476.
2. Barnas C, Stupäck C, Miller C et al. Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalently negative symptoms. A double – blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 23–27.
3. Briken P, Nika E, Moritz S et al. Effect of zotepine, olanzapine and risperidone on hostility in schizophrenic patients. *Schizophrenia research* 2002; 57: 311–313.

4. Butler A, Wighton A, Welch CP et al. The efficacy of zotepine in schizophrenia: a meta-analysis of BPRS and improvement scale scores. *Int J of Psychiatry in Clin Pract* 2000; 4: 19–27.
5. Cooper SJ, Tweed J, Raniwalla J, Butler A, Welch C. A placebo – controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 218–225.
6. Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Raniwalla J. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double – blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2000; 150: 237–243.

7. Fleischhacker WW, Barnas C, Stupäck C et al. Zotepine vs haloperidol in paranoid schizophrenia: a double blind trial. *Psychopharmacol Bull* 2000; 25: 97–100.
8. Harada T. Zotepine – from the discovery of an antimanic effect to its recent positioning as a novel atypical neuroleptic. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 1998; 1: 1187–1193.
9. Möller HJ, Riedel M, Müller N, Fischer W, Kohnen R. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: a randomized double blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 270–278.
10. Nan-Ying Ch. Zotepine: a possible unique profile based on clinical trials in Taiwan. Zotepine workshop 2006; Chantilly, France.
11. Novotný V, André I, Böhmová Z. Zotepine – our first experiences. 20th. Danube Symposium of Psychiatry, 2002; Abstracts, Bratislava.
12. Petit M, Raniwalla J, Tweed J et al. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel – group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 81–87.
13. Prakash A, Lamb HM. Zotepine – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS drugs*, 1998; 2: 153–175.
14. Rainer MK, Mucke AM, Krüger-Rainer Ch, Haushofer M, Kasper S. Zotepine for behavioral and psychological symptoms in dementia. *CNS drugs* 2004; 18(1): 49–55.
15. Súhrn charakteristických vlastností lieku, Zoleptil. 2002; ŠÚKL, Bratislava.
16. Švestka J. Nová antipsychotika: Zotepin – atypicky typické nebo netypicky atypické antipsychotikum? *Psychiatrie*, 2001; 2: 107–118.
17. Švestka J. The pharmacological profile of zotepine – an atypical antipsychotic. Zotepine round table discussion, 2002; Jokohama, Japan.