

ANTIEPILEPTIKA V LÉČBĚ PSYCHÓZ SCHIZOFRENNÍHO OKRUHU

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Lékovou skupinou prvé volby u psychóz schizofrenního okruhu jsou antipsychotika. Až jedna pětina nemocných však nevykazuje uspokojivou léčebnou odpověď na tyto preparáty. Proto jako jedna z možností zvýšení účinnosti léčby je zkoumána kombinace antipsychotik s antiepileptiky. Práce přehledně shrnuje dosavadní poznatky v této oblasti rozdělené dle mechanismu účinku jednotlivých antiepileptik. Vyšší dávky benzodiazepinů mohou příznivě ovlivnit pozitivní příznaky schizofrenie, úzkost a agitaci. Kombinace karbamazepinu s antipsychotiky může být výhodná při násilném jednání pacientů, afektivní symptomatice a abnormitách na EEG. Valproát snižuje pozitivní příznaky, dráždivost, hostilní projevy a agresivitu. Účinky antiglutamatergických látek na široké spektrum příznaků psychóz schizofrenního okruhu bude třeba zhodnotit v dalších studiích.

Klíčová slova: schizofrenie, augmentace, antiepileptika, GABA, glutamát.

ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA SPECTRUM PSYCHOSES

Antipsychotics are the first-choice treatment in schizophrenia and related psychoses. Because almost 20 per cent of patients do not respond to antipsychotics alone, combination treatment with antiepileptics is a subject of interest. We review the most recent knowledge in this field based on the mechanism of action of individual antiepileptics. High doses of benzodiazepines may be effective in positive symptoms of schizophrenia, anxiety and agitation. Augmentation of antipsychotics with carbamazepine may be beneficial in violent patients, subjects with affective symptoms and EEG abnormalities. Positive symptoms, irritability, hostility and aggressiveness in schizophrenia are reduced by valproate. Evaluation of effect of lamotrigine on a broad spectrum of schizophrenia-like symptoms requires further studies.

Key words: schizophrenia, augmentation, antiepileptic drugs, GABA, glutamate.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(4): 177–180

Úvod

Lékovou skupinou první volby u schizofrenie jsou samozřejmě psychotika. Tento způsob léčby však není účinný u každého nemocného a u všech symptomů (17). Farmakorezistentních na antipsychotika je přibližně 10–20% pacientů se schizofrenií (30). Přes odpovídající léčbu antipsychotiky mohou přetrvávat pozitivní, afektivní, negativní nebo kognitivní příznaky schizofrenie, jednání některých pacientů může být násilné. Během udržovací antipsychotické léčby může propuknout nová epizoda schizofrenie. Z těchto důvodů jsou hledány nové léky a terapeutické postupy, které by zabránily utrpení nemocných a dalšímu zhoršování onemocnění. Jedním z možných řešení je vybraných skupin pacientů se schizofrenií je kombinace antipsychotik s antiepileptiky.

Metodika

Použitou literaturu jsme vyhledávali v počítačové databázi MEDLINE pomocí klíčových slov „schizophrenia“ a názvů jednotlivých antiepileptik v angličtině (např. „gabapentin“, „lamotrigine“ nebo „topiramate“). Vzhledem k omezenému počtu citací jsme upřednostnili souhrnné práce, publikované v časopisech s vyšším impakt faktorem.

Výsledky

GABAergní preparáty

Jedna z hypotéz etiopatogeneze schizofrenie předpokládá nedostatečnou GABA (kyselina gamma-aminomáselná) inhibiči dopaminergní neuro-

transmise (19). Neurony obsahující GABA modifikují dopaminergní funkci inhibiči uvolňování dopaminu z presynaptické části nervové buňky. Pokud je působení GABAergních neuronů utlumeno, může dojít k hyperdopaminergnímu stavu v mezolimbické oblasti. Ten je v patogenezi schizofrenie pokládán za klíčový, zejména pokud jde o tzv. pozitivní příznaky (halucinace a bludy). GABAergní látky mohou však také příznivě ovlivnit hypodopaminergní stav v prefrontální mozkové oblasti, který je spojován s rozvojem negativní a kognitivní symptomatiky schizofrenie. Hypodopaminergní stav v čelním mozkovém laloku navozený přerušením mezoprefrontokortikálních nervových spojů u experimentálních zvířat může být upraven prostřednictvím GABA (41).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny (BZD) se váží na centrální benzodiazepinové receptory, které jsou strukturálně a funkčně spojeny s GABA-A receptory a chlórdovými kanály. Vazba BZD usnadňuje GABAergní neurotransmisí. Hollister et al. (14) shrnuli výsledky 33 dvojité slepých studií využití benzodiazepinů u schizofrenie s celkovým počtem 1 288 subjektů. Podávány byly zejména alprazolam, klonazepam, lorazepam a midazolam jako přídatná léčba spolu s antipsychotiky, při nedostatečném účinku antipsychotik samotných. Dobrá účinnost těchto látek byla prokázána v ovlivnění psychotického neklidu a agresivity. Diazepam, klonazepam nebo lorazepam příznivě ovlivňovaly rovněž katatonní symptomatiku,

po jejich vysazení se však klinický stav opět zhoršil. Vyšší dávky BZD byly u schizofrenie účinnější než dávky nižší. U některých pokusných osob po aplikaci benzodiazepinů ustoupily také příznaky jako halucinace, úzkost nebo nespavost. Negativní schizofrenní symptomatika zůstala spíše neovlivněna. Zejména se však ukázalo, že individuální účinek BZD jako přídatné léčby k antipsychotikům u konkrétního nemocného lze obtížně předvídat. Pokud se vůbec projevili léčebný účinek benzodiazepinů, bylo to spíše během prvních několika dnů terapie než později. Vyšší dávky BZD vedly také k nežádoucím účinkům – nadměrné sedaci, dezinhibici, euforii, agitovanosti nebo ataxii. Chronické podávání benzodiazepinů prokazatelně není účinné v prevenci relapsu schizofrenie. Autoři doporučili přidávat benzodiazepiny pouze tehdy, když samotná antipsychotika nemají uspokojivou účinnost. Podávání vysokých dávek BZD má být jen krátkodobé a omezené na vybrané podskupiny pacientů.

Další souhrnnou prací na téma využití benzodiazepinů v léčbě schizofrenie uveřejnili Wolkowitz a Pickar (43). Autoři zpracovali výsledky 30 dvojité slepých studií. Ve 14 z nich byly použity BZD jako monoterapie (počet pacientů N = 576), zbývající práce zkoumaly benzodiazepiny jako přídatnou léčbu k antipsychotikům (počet pacientů N = 645). Léčebná odpověď na BZD byla značně variabilní, pohybovala se v rozmezí 30–50%. Nejlepší terapeutické odpovědi bylo dosaženo, pokud benzodiazepiny byly přiřazovány k antipsychotikům k léčbě neklidu, úzkosti, napětí, podrážděnosti a hostility. Jejich nástup byl rychlý

během několika dní, avšak po několika týdnech účinnost polevila. Relativně častý byl rozvoj tolerance BZD v důsledku ztráty citlivosti jejich receptorů. Mezi jednotlivými benzodiazepiny (alprazolam, diazepam, chlordiazepoxid, klonazepam, lorazepam) nebyly nalezeny podstatné rozdíly v účinnosti u schizofrenie. Mezi antipsychotiky a BZD nebyly zaznamenány podstatné farmakokinetické interakce.

Co se týče možnosti podání benzodiazepinů v léčbě tardivní dyskinezy indukované antipsychotiky, metodicky přísné přehledy a metaanalýzy Cochrane Review účinnost této léčby neprokázaly (26).

Menzies et al. (28) zjistili, že lorazepam v jednorázové perorální dávce 2 mg snižuje výkonnost u nemocných se schizofrenií (N = 11) v oblasti pracovní paměti (N-back test). Biologickým podkladem této změny, vyšetřovaným pomocí funkční magnetické rezonance mozku, bylo oslabení aktivace frontoparietální mozkové kůry a deaktivace temporocingulární kůry.

Údaje o účelnosti využití benzodiazepinů v léčbě schizofrenie z Cochrany databáze (40) jsou konzervativní. Autoři hodnotili veškeré randomizované kontrolované studie (N = 31; pacienti N > 2000), nalezené v desíti různých počítačových databázích. Jediný významný účinek zjistili tehdy, když BZD byly ordinovány ke krátkodobé sedaci nemocných (RR = 1,32; CI 1,2–1,5).

Gabapentin

Účinnost gabapentinu v léčbě tardivní dyskinezy navozené antipsychotiky byla hodnocena otevřeným způsobem po dobu jednoho roku u 30 pacientů se schizofrenií, schizoafektivní poruchou a bipolární afektivní poruchou pomocí škály AIMS (Abnormal Involuntary Movements Scale) v Itálii (12). V průměru se celkový skóre škály AIMS zlepšil o 47,5%, míra zlepšení rostla s délkou podávání gabapentinu.

Pfeffer et al. (34) popsali kazuistiku nemocného se schizofrenií a akathizií navozenou antipsychotiky, která nereagovala na běžné léčebné postupy. Gabapentin byl původně ordinován pro nespavost, ale po jeho přidání došlo také k výraznému zlepšení akathizie.

Na možnost paradoxní exacerbace schizofrenní psychózy po podání gabapentinu upozornili Jablonowski et al. (16).

Karbamazepin

Receptory karbamazepinu (KBZ) jsou umístěny poblíž sodíkových kanálů, jejich obsazením se snižuje podráždění nervových buněk v mozku. KBZ rovněž snižuje obrat dopaminu a noradrenalinu v mozku, také může stimulovat GABA receptory (24).

Někteří nemocní „schizofrenií“, rezistentní vůči antipsychotikům, avšak dosahující léčebné odpově-

di po podání karbamazepinu, mohou mít ve skutečnosti nerozpoznanou epilepsii. Jejich psychotické příznaky jsou sekundární a nasedají na komplexní parciální epileptické záchvaty. Brewerton (4) popsal devět takovýchto pacientů. Tito jedinci trpěli poruchou s komplexními parciálními záchvaty (Complex Partial Seizure Disorder, CPSD). Patogenetické mechanismy uvedené poruchy probíhají v temporálně-limbických mozkových okruzích. Abnormní elektroencefalografický nálezní nemusí být přítomen ve všech případech CPSD. Na přítomnost CPSD místo schizofrenie mohou poukazovat následující anamnestické a klinické údaje – negativní rodinná anamnéza duševních poruch, přítomnost epilepsie v rodinné anamnéze, ženské pohlaví, perinatální poranění hlavy, generalizované záchvaty v osobní anamnéze, „měkké“ neurologické příznaky, záchvaty vzteku, poruchy řečových funkcí, záchvatovitě změny nálady, epizodické halucinace, bludy se specifickým obsahem (znásilnění, bludná gravidita) a rezistence vůči antipsychotikům. Z laboratorních nálezů se může objevit iktální vzestup plazmatické hladiny prolaktinu.

Přehled literatury ve vztahu k léčbě schizofrenie karbamazepinem zpracovali Simhandl a Meszaros (36). Většina z 25 nekontrolovaných studií pojednává o snížení agresivity a zlepšení afektivní symptomatiky poté, co byl k antipsychotické léčbě přiřazen karbamazepin. Jen zřídka bylo zachyceno snížení pozitivní symptomatiky schizofrenie. Dle výsledků 16 kontrolovaných studií KBZ obvykle snižoval výskyt abnormit na EEG, upravoval poruchy chování, mírnil agresivní projevy a rozpouštěl úzkost a depresi u schizofrenie. Krevní hladiny KBZ se ve většině výzkumů pohybovaly v rozmezí 5–18 mikrogramů/ml. Jen vzácně byl karbamazepin ordinován v monoterapii. Autoři doporučují přidat KBZ k antipsychotikům tehdy, pokud se vyskytují výbuchy násilí, nadměrná aktivita, špatná kontrola impulzivity, afektivní příznaky, negativní symptomatika, abnormality EEG, příznaky organického poškození mozku nebo zneužívání alkoholu či jiných návykových látek pacientem se schizofrenií.

Multicentrická dvojité slepá studie přídatné léčby karbamazepinem oproti placebo při základní terapii antipsychotiky, trvajících čtyři týdny u pacientů se schizofrenií (N = 127) nebo schizoafektivní poruchou (N = 35), neprokázala, že by KBZ příznivě ovlivňoval základní psychotické příznaky v podobě halucinací a bludů (32).

Hesslinger a spolupracovníci (13) prosazují optimalizaci monoterapie antipsychotikem jako vhodnější než přiřazení karbamazepinu u schizofrenie. V souboru 18 nemocných pozorovali „dramatický pokles“ plazmatických hladin haloperidolu po přidání KBZ v důsledku indukce jaterního enzymu P450

3A4 antiepileptikem, což vedlo ke zhoršení klinického stavu zejména v oblasti pozitivních příznaků.

Klinicky potenciálně významné farmakokinetické interakce může mít karbamazepin s moderními antipsychotiky, jako jsou například risperidon, quetiapin, sertindol, aripiprazol nebo ziprasidon, jelikož všechny tyto preparáty jsou také metabolizovány jaterním enzymem P450 3A4 (37). Opět by mohla být snížena účinnost antipsychotika.

Je třeba uvést, že karbamazepin není vhodný u farmakorezistentních pacientů se schizofrenií, jelikož při kombinaci s klozapinem nastává možnost potenciace negativních hematologických účinků ve smyslu agranulocytózy (7).

Nachshoni et al. (31) nepozorovali, že by KBZ přiřazený ke klasickým antipsychotikům působil příznivě na negativní příznaky schizofrenie u 28 hospitalizovaných chronických pacientů během sedmi týdnů dvojité slepé studie ve srovnání s placebem.

Závěry nejnovějšího přehledu z Cochrany databáze (21) (randomizované kontrolované studie N = 10; pacienti N = 258) jsou ještě skeptičtější než v případě benzodiazepinů. Autoři nedoporučují podávání karbamazepinu u schizofrenie ani v monoterapii, ani jako medikaci přiřazenou k antipsychotikům. Připouštějí však možnost, že výhodnost takového léčby u nemocných s násilným jednáním, afektivní symptomatikou nebo abnormitami na EEG bude prokázána v budoucích rozsáhlých výzkumech s vhodným uspořádáním.

Oxkarbazepin

Oxkarbazepin je bezpečnějším metabolitem karbamazepinu, v ČR není zatím pro využití v psychiatrii registrován. Na možnost přídatné léčby schizofrenie oxkarbazepinem jako první upozornili Leweke et al. (22). Autoři popsali případ šesti mužů hospitalizovaných pro farmakorezistentní schizofrenii při terapii olanzapinem, quetiapinem nebo amisulpridem, kdy z různých důvodů nebylo možno ordinovat klozapin. Po dobu šesti týdnů byl přiřazen oxkarbazepin v denní dávce 900–2 100 mg. Celkový skóre škály BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) během tohoto období statisticky významně poklesl z průměrné hodnoty 58,7 na 36,3 (p = 0,007; Studentův T-test). Pouze v jednom případě byla jako nežádoucí účinek zaznamenána přechodná bolest hlavy. U žádného z pacientů nedošlo k farmakokinetickým interakcím mezi antipsychotikem a antiepileptikem.

Valproát

Valproát v podobě kyseliny valproové, valproátu sodného nebo směsi těchto látek působí na centrální BZD receptory, spojené s receptory GABA-A. Kromě toho zvyšuje centrální GABAergní tonus inhibiční GABA-transaminázy (24).

V roce 1996 28% hospitalizovaných pacientů s diagnózou schizofrenie (celkový počet osob s diagnózou schizofrenie v ústavní péči N = 5 973) ve státě New York jako přídatnou léčbu k antipsychotikům užívalo valproát (6). Průměrná dávka činila 1 400 mg denně. Autoři tohoto zjištění považují valproát za vhodný ke kontrole zvýšené emoční dráždivosti, hostility a agresivity.

Valproát s haloperidolem byly srovnávány s placebo a haloperidolem v randomizované čtyřtýdenní dvojité slepé studii se 42 pacienty s diagnózou schizofrenie (9). Dávka valproátu se pohybovala v rozmezí 900–1 200 mg/den. Jediným statisticky významným výsledkem byl pokles hostilních projevů u nemocných užívajících valproát.

Morinigo et al. (30) publikovali kazuistiku čtyř pacientů s farmakorezistentní schizofrenií, kdy v průměru po třech měsících léčby valproátem (1 500–3 000 mg/den) předordinovaným ke klasickému antipsychotiku došlo ke statisticky významnému snížení skóru pozitivních příznaků a agresivity.

„Dramatickou léčebnou odpověď“ halucinací, bludů a bizarního chování na valproát předordinovaný k doposud neúspěšné terapii klasickým antipsychotikem pozorovali Wassef et al. (42) u tří pacientů se schizofrenií.

V Cochranově databázi (2) (randomizované kontrolované studie N = 5; pacienti N = 379) lze najít následující závěry: Vhodnost podávání valproátu v monoterapii schizofrenie není možno na základě dosavadních omezených poznatků potvrdit ani vyvrátit. Pokud je valproát využit v augmentaci antipsychotika, dle jedné studie (5) s olanzapinem a risperidonem u 249 nemocných se schizofrenií, zlepšení klinického stavu pacienta se tím významně urychlí (škála pozitivních a negativních příznaků PANSS; $p = 0,02$), tento účinek však časem vyprchá. Není možno zatím činit jednoznačné závěry, týkající se efektu valproátu v ovlivnění agresivity nebo afektivních příznaků. Zde by bylo zapotřebí provést další rozsáhlé studie.

Léky působící

na glutamatergní systém

Glutamat je hlavním neurotransmiterem terminálních projekcí kortikálních pyramidových buněk, pokud jde o jejich neokortikální eferentní a intrakortikální dráhy. Tyto okruhy mají význam pro vyšší kognitivní funkce, jako je řešení komplexních problémů nebo řečové funkce. Uvedené schopnosti jsou typicky narušeny u schizofrenie (8). Kerwin a spoluautoři (18) našli asymetrický úbytek glutamátových kainátových receptorů v levém hippokampu u pacientů se schizofrenií post mortem. Lateralizace těchto změn vylučuje vliv neuroleptické léčby. Hodnocení hladin volného glutamátu v mozku u schizofrenie přinesla rozporuplné výsledky. Byly naměřeny hladiny zvýšené, snížené i nezměně-

né oproti duševně zdravým lidem (8). Olney a Farber (33) předpokládají, že kombinovaná dysfunkce dopaminových a NMDA (N-methyl-D-aspartátových) glutamátových receptorů je klíčovým mechanismem patogeneze schizofrenie. NMDA antagonisté indukují psychotické příznaky u lidí a navozují neurodegenerativní změny v kortikolimbické oblasti u výzkumných potkanů. Glutamat prostřednictvím NMDA receptorů na GABAergních a noradrenergických neuronech inhibuje četné excitační nervové dráhy v zadní oblasti cingula a retrosplenálního kortexu. Pokud se NMDA receptory stanou hypofunkčními, jejich inhibiční vliv se sníží a nastane rozvrat nitrobuňkových systémů druhých posílů s následnými psychotickými příznaky a uvedenými neurodegenerativními změnami. Účinek nekompetitivních NMDA antagonistů, jako jsou fenicyklidin nebo ketamin, se u duševně zdravých lidí projevuje v oblasti behaviorální, kognitivní, neuroendokrinní a fyziologické, což napodobuje pozitivní i negativní příznaky schizofrenie (20). Dopaminové D2 receptory se mimo jiné nacházejí na terminálních projekcích glutamatergních kortikostriálních neuronů a glutamatergní NMDA receptory jsou lokalizovány rovněž na zakončeních nigrostriálních dopaminergní nervové dráhy, čímž dochází k funkčnímu propojení dopaminového a glutamátového systému v mozku. Hyperdopaminergní stav u schizofrenie může být důsledkem deficitu glutamatergní transmise, kdy se jako vhodná jeví aplikace glutamátových agonistů (8), jiní autoři (1) však připouštějí možnost glutamatergní hyperfunkce u schizofrenie a využití antiglutamatergních látek v její léčbě.

Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) stabilizuje neuronální membránu a brání nadbytečnému uvolňování glutamátu v mozkové kůře svým působením na sodíkových, draslíkových a kalciových iontových kanálech. LTG neovlivňuje normální neuronální aktivitu. Anand a spoluautoři (1) prokázali, že příznaky podobné schizofrenii navozené ketaminem u duševně zdravých lidí (N = 16) je možno významně snížit podáváním lamotriginu.

Dursun a McIntosh (10) popsali šest farmakorezistentních pacientů se schizofrenií, kteří pouze částečně reagovali na dlouhodobou léčbu klozapinem. Poté, co byl předordinován lamotrigin, u všech nemocných statisticky významně klesl celkový skór škály BPRS. Jak klozapin, tak lamotrigin mají antiglutamatergní účinky, klozapin jako glutamátový antagonist a LTG svým působením proti nadměrnému uvolňování glutamátu. Augmentace klozapinu lamotriginem se takto jeví jako výhodná u chronické farmakorezistentní schizofrenie.

Možnosti augmentační léčby schizofrenie lamotriginem následně vyčerpávajícím způsobem zhodnotili

Premkumar a Pick (35). Autoři našli pomocí počítačového vyhledávání celkem pět takovýchto randomizovaných studií (lamotrigin předordinovaný k antipsychotiku versus předordinované placebo, případně jiná augmentační strategie při základní antipsychotické léčbě), kdy celkem bylo zahrnuto 537 nemocných. Podíl nonrespondérů na lamotrigin oproti placebo nebyl statisticky významně odlišný. Lamotrigin se však ukázal být lepší ve snížení celkového skóru škály PANSS a skóru podškál pozitivních a negativních příznaků schizofrenie ($p = 0,0001$). Většina kognitivních funkcí nebyla lamotriginem ovlivněna. Jako nejvýznamnější nežádoucí účinek LTG byla zachycena žaludeční nevolnost (9% pacientů).

Brandt et al. (3) léčili přibližně 1 400 pacientů s epilepsií lamotriginem. U šesti z nich se rozvinula psychotická porucha obdobná schizofrenii. Jako rizikové faktory byly přítomny výskyt jiné duševní poruchy před rozvojem psychózy a patologie v oblasti spánkového mozkového laloku.

Léky s kombinovaným účinkem

Topiramát

Topiramát kromě blokády sodíkových kanálů zvyšuje frekvenci působení GABA na GABA-A receptory, navíc je antagonistou glutamátových ionotropních AMPA a kainátových receptorů. Účinností topiramátu v přídatné léčbě schizofrenie se zabývali Gobbi et al. (11). Jednalo se o retrospektivní kontrolované sledování 45 hospitalizovaných pacientů se schizofrenií, schizoafektivní poruchou a bipolární afektivní poruchou. Tito nemocní vykázali po přidání topiramátu významné snížení průměrného skóru škály Overt Aggression Scale, pokles počtu epizod agitovanosti a potřeby zvýšeného dohledu. Topiramát se autorům jeví jako perspektivní lék ve snižování agresivních projevů u psychotických duševních poruch.

Topiramát v dávce 300 mg denně jako přídatná léčba k antipsychotikům (klozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin) během 12 týdnů statisticky významně ($p = 0,02$) snížil průměrný skór všeobecné psychopatologie škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) u 26 hospitalizovaných chronických farmakorezistentních schizofreniků oproti placebo v randomizované dvojité slepé studii (39).

Ve čtyřech případech katatonie rezistentní na benzodiazepiny a divalproát se prokázala léčebná účinnost topiramátu, vedoucí k úplné remisi (27). Míra katatonních příznaků následně závisela na případném vysazení nebo opětovném nasazení topiramátu.

Migliardi et al. (29) u 38 ambulantních pacientů se schizofrenií nebo bipolární afektivní poruchou dlouhodobě užívajících antipsychotika (olanzapin, klozapin, risperidon, quetiapin) prokázali, že přídatný topiramát v dávce 200 mg denně po dobu šesti týdnů

významně neovlivnil plazmatické hladiny uvedených antipsychotik druhé generace.

Výhodou topiramatu může být snížení tělesné hmotnosti u těch nemocných se schizofrenií, kdy byl zaznamenán její předchozí výrazný nárůst po antipsychotikách druhé generace. Toto ve třech případech na Taiwanu doložili Lin et al. (23). Nedošlo přitom ke zhoršení psychotických příznaků.

Diskuze

Studie kombinované léčby schizofrenie antipsychotiky a benzodiazepiny nedovolují činit všeobecné závěry. Liší se ve vstupních kritériích a v počtu pacientů, uspořádání výzkumu, použitých škálách, statistických metodách i výsledcích. Byl dosažen pouze omezený konsenzus. V klinické praxi je vhodné přechodně přidat vyšší dávky benzodiazepinů k ovlivnění pozitivních příznaků schizofrenie, úzkosti a agitace zejména v rámci ústavní léčby. Žádný z benzodiazepinových preparátů se neukázal být v tomto ohledu významně účinnějším oproti jiným BZD. Gabapentin je možno použít v léčbě extra-

pyramidových příznaků, navozených neuroleptiky. Při ordinování karbamazepinu k antipsychotikům u schizofrenie může být výhodné při násilném jednání pacientů, hyperaktivitě, afektivní symptomatice a abnormitách na EEG. Valproát jako přídatná léčba může příznivě ovlivnit pozitivní příznaky, dráždivost, hostilní projevy a agresivitu. Účinky antiglutamatergických látek na široké spektrum příznaků psychóz schizofrenního okruhu (příznaky pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní) bude třeba zhodnotit v dalších studiích, dosavadní poznatky jsou omezené. Topiramat by mohl příznivě působit na neklid, agresivitu, všeobecnou psychopatologii i tělesnou hmotnost nemocných se schizofrenií.

Jako antiepileptika jsou zaváděny do výzkumné či klinické praxe stále nové a nové léky – klobazam, dezamid, flunarizin, loreklesol, milacemid, nafimidon, pregabalin, ralitolin, losigamon, stiripentol, tiagabin, vigabatrin, zonisamid (25) a další s různými mechanizmy účinku (GABA, glycinový systém, excitační aminokyseliny, kalciové kanály). Zhodnocení jejich možného využití jako přídatné terapie u schi-

zofrenie bude vyžadovat rozsáhlé klinické testování v budoucnu.

Na druhé straně je třeba zdůraznit, že velmi pravděpodobně schizofrenie i nadále bude léčena zejména antipsychotiky (38). K dispozici je celá řada antipsychotik druhé generace, jako například olanzapin, risperidon, quetiapin, klozapin, ziprasidon, sertindol, sulpirid nebo amisulprid, v případě parciálního agonisty dopaminových D2 receptorů aripiprazolu postrádajícího extrapyramidové, metabolické a kardiovaskulární nežádoucí účinky se dokonce již hovoří o generaci třetí. Ještě účinnější a bezpečnější antipsychotika je možno očekávat, pokud budou v praxi využívány poznatky farmakogenetiky (15). Antiepileptika budou zřejmě ordinována pouze jako přídatná terapie u pacientů farmakorezistentních, úzkostných, neklidných nebo agresivních.

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Literatura

- Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Capiello A et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Arch Gen Psychiatr* 2000; 57: 270–276.
- Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004028.
- Brandt C, Fueratsch N, Boehme V, Kramme C, Pieridou M, Villagran A et al. Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine. Report of six cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007 (in print).
- Brewerton TD. The phenomenology of psychosis associated with complex partial seizure disorder. *Ann Clin Psychiatr* 1997; 9: 31–51.
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 182–192.
- Citrome L, Levine J, Allingham B. Utilization of valproate: extent of inpatient use in the New York state office of mental health. *Psychiatr Quarterly* 1998; 69: 283–300.
- Češková E, Tůma I, Příkrýl R, Pěč O. Schizofrenie. In: Raboch J a kol. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm 2006: 54–63.
- Deutsch SI, Mastropalo J, Schwartz BL, Rosse RB, Morihisa JM. A „glutamatergic hypothesis“ of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 1–13.
- Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 122–125.
- Dursun SM, McIntosh D. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 950.
- Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 467–473.
- Hardoy MC, Carta MG, Carpiello B, Cianchetti C, Congia S, D'Errico I. Gabapentin in antipsychotic-induced tardive dyskinesia: results of 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2003; 75: 125–130.
- Hesslinger B, Klose P, Normann C, Langosch JM, Berger M, Walden J. Zur adjuvanten Behandlung schizophrener Störungen mit Carbamazepin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66: 145–150.
- Hollister LE, Müller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993; Suppl 1/93: 72S–81S.
- Hosák L. Klinický přínos farmakogenetiky v psychiatrii. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 7: 168–170.
- Jablonski K, Margoless HC, Chouinard G. Gabapentin-induced paradoxical exacerbation of psychosis in a patient with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 975–976.
- Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 215–228.
- Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS, Czudek C, Reynolds GP. Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. *Lancet* 1988; 1: 583–584.
- Koran LM. Gamma-aminobutyric-acid deficiency in schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 1025.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. *Arch Gen Psychiatr* 1994; 51: 199–214.
- Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001258.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkotter J. Oxcarbazepine as an adjunct for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1130–1131.
- Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 613–615.
- MacDonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995; Suppl 2/95: S2–S12.
- Malphrus AD, Wilfong AA. Use of the newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 256–267.
- Maršálek M. Extrapyramidové polékové poruchy. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch*. Praha: Academia Medica Pragensis 2004: 387–406.
- McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 234–238.
- Menzies L, Ooi C, Kamath S, Suckling J, McKenna P, Fletcher P et al. Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 156–167.
- Migliardi G, D'Arrigo C, Santoro V, Bruno A, Cortese L, Campolo D et al. Effect of topiramate on plasma concentrations of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine in patients with psychotic disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 107–113.
- Morino A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Int J Clin Psychiatr* 1989; 11: 199–207.
- Nachshoni T, Levin Y, Levy A, Kritz A, Neumann A. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1994; 35: 22–26.
- Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatrica Scand* 1989; 80: 250–259.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998–1007.
- Pfeffer G, Chouinard G, Margoless HC. Gabapentin in the treatment of antipsychotic-induced akathisia in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 179–181.
- Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005962.
- Simhandl C, Meszaros K. The use of carbamazepine in the treatment of schizophrenic and schizoaffective psychoses: a review. *J Psychiatr Neurosci* 1992; 17: 1–14.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: A comparative review. *Bas Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 4–22.
- Stone JM, Pilowsky LS. Novel targets for drugs in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 265–272.
- Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hivaurinen S, Eronen M et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012–1015.
- Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006391.
- Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ et al. Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 222–232.
- Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 45–48.
- Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 714–726.