

# Amisulprid v léčbě schizofrenie

## Amisulpride in the Treatment of Schizophrenia

### Souhrn

Amisulprid je antipsychotikum druhé generace působící jako antagonist dopaminových D2/D3 receptorů. Účinkuje tzv. bifázicky – v nízkých dávkách způsobuje zvýšení dopaminové neurotransmise, ve vyšších dávkách naopak její snížení. Osvědčil se nejen v léčbě pozitivních příznaků schizofrenie, ale příznivě působí i na negativní a patrně také na afektivní (depressivní) příznaky a kognitivní dysfunkci. Efektivní je v monoterapii, avšak existují i důkazy, že může být účinný též v kombinacích, a to konkrétně s klozapinem, případně olanzapinem. Má jen několik kontraindikací a pro relativně nízký počet nežádoucích účinků je rovněž dobře snášený.

### Abstract

Amisulpride is a second generation D2 and D3 receptor blocking antipsychotic agent. It has so called biphasic affect – low doses increase and higher doses decrease dopaminergic neurotransmission. It has proven efficacy in the treatment of positive as well as negative symptoms of schizophrenia and, it is assumed that it also impacts on affective (depressive) symptoms and cognitive dysfunction. Amisulpride is effective as monotherapy although some evidence also exists of its efficacy when used in combinations, namely in combination with clozapine and, alternatively, olanzapine. It has only a few contraindications and, due to relatively low number of side-effects, is well-tolerated.



MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC MU, Brno

<sup>2</sup> Psychiatrická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

Brno 625 00

e-mail: lustohal@fnbrno.cz

### Klíčová slova

amisulprid – schizofrenie – pozitivní příznaky – negativní příznaky

### Key words

amisulpride – schizophrenia – positive symptoms – negative symptoms

### Poděkování

Tato práce vznikla díky projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje a výzkumnému projektu MŠMT ČR (číslo projektu 0021622404).

### Úvod

Schizofrenie je velmi závažné psychické onemocnění charakterizované zásadní poruchou myšlení a vnímání, oploštělou nebo neadekvátní emotivitou a narušenou schopností srozumitelného chování a jednání. Začíná zpravidla mezi 15. a 45. rokem života, u mužů v průměru o něco dříve. Jeho celoživotní prevalence se pohybuje okolo 1 %. Zpravidla se rozlišují tzv. pozitivní příznaky (mezi ně patří bludy, halucinace a dezorganizace myšlení), negativní příznaky (k nim bývá řazena emoční oploštělost, ochuzení řeči

a myšlení, sociální stažení, ztráta motivace a další), afektivní příznaky (většinou depresivní) a také narušení kognitivních funkcí – kognitivní dysfunkce (narušena bývá zejména pozornost, paměť včetně pracovní paměti a exekutivní funkce). V léčbě hraje zásadní roli farmakoterapie – v současnosti především antipsychotika druhé generace, kterým by měla být dávana přednost před antipsychotiky první generace [1]. K antipsychotikům druhé generace (označovaným také jako atypická antipsychotika) náleží i amisulprid. Chemicky se řadí mezi substituované ben-

zamidy, což jsou látky, které byly původně vyvíjeny jako antiemetika. Amisulprid byl poprvé syntetizován v roce 1978, první registrace jako antipsychotika se dočkal ve Francii roku 1988, v České republice získal tuto registraci v roce 1999 [2].

### Receptorový profil amisulpridu

Podle farmakologického profilu se amisulprid řadí společně se sulpiridem mezi antagonisty dopaminových D2/D3 receptorů [3]. Blokuje totiž selektivně D2 a D3 receptory, ale neovlivňuje serotoninové, adrenalinové, histaminové či muskarinové

receptory, pouze inhibuje vazbu kyseliny gamaaminomáselné (GABA) na GABA receptory (což případně může přispívat k jeho antipsychotickému působení) [2–5]. Blokáda D3 receptorů je silnější než D2 receptorů, což umožňuje nižší ovlivnění psychomotoriky za současného antipsychotického působení [6,7]. Velmi významné je tzv. bifázické působení amisulpridu – v nízkých dávkách (mezi 50–300 mg) se váže silněji k presynaptickým dopaminovým receptorům než postsynaptickým, což zvyšuje dopaminergní neurotransmisi a vede ke zlepšení depresivních a negativních příznaků. Ve vyšších dávkách (400–1 200 mg) blokuje postsynaptické receptory. To vede k útlumu dopaminergní neurotransmise, a tím k antipsychotickému působení, případně ale i k extrapyramidovému nežádoucím účinkům [2,3,5]. Blokáda dopaminových receptorů je specifická pro limbickou oblast (antipsychotické působení), ale také tuberoinfundibulární oblast (hyperprolaktinémie). V závislosti na dávce se také váže na D2 receptory ve striatu (případně extrapyramidové nežádoucí účinky) [2,3,6]. Prakticky se nemetabolizuje v játrech a je převážně vylučován ledvinami v nezměněné podobě [3].

### Účinnost amisulpridu v léčbě schizofrenie

V klinických studiích amisulprid prokázal svou účinnost na pozitivní příznaky schizofrenie (jinak by ani nemohl být pro léčbu schizofrenie schválen) a byl minimálně stejně účinný ve srovnání s antipsychotiky nejen první generace, ale i z druhé generace [8].

Co se týče ovlivnění negativních příznaků, např. v dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studii Daniona et al, u pacientů s reziduální schizofrenií a vysokou mírou negativních příznaků vedl amisulprid k výrazné redukci negativních příznaků, ale také příznaků pozitivních, depresivních a všeobecných [9]. I u pacientů během akutní exacerbace onemocnění, kdy převažovaly pozitivní příznaky, redukoval amisulprid negativní příznaky lépe než haloperidol (byť byl podáván ve vyšších dávkách) [10]. Pozitivní efekt amisulpridu na negativní schizofrenní příznaky potvrdila i metaanalýza Leuchta et al. Ta zároveň zpochybnila nutnost kombinovaného 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> antagonismu k dosažení efektu

na negativní symptomatiku, jakož i snížení četnosti a závažnosti extrapyramidových nežádoucích účinků [11].

Je známo, že amisulprid v nízkých dávkách je účinný v léčbě dystymie (trvalé poruchy nálady projevující se depresivními symptomy nedosahujícími závažnosti potřebné pro diagnostiku depresivní poruchy) [12]. Méně důkazů je ale pro jeho efekt na depresivní symptomatiku u schizofrenie. Nicméně i zde existují indície, že by nějaký pozitivní vliv mít mohl [8].

Zkoumán byl také vliv amisulpridu na kognici. Dle přehledové práce zahrnující 19 studií na zdravých dobrovolnících nebyl zaznamenán žádný negativní efekt na kognitivní funkce po podání amisulpridu v dávkách do 400 mg a po vyšších dávkách byl pouze mírný [13]. Ve dvou studiích u pacientů se schizofrenií léčebných amisulpridem nebo quetiapinem a amisulpridem anebo olanzapinem bylo nalezeno zlepšení kognitivních funkcí v celém souboru. Tím bylo vyvráceno, že k efektu na kognici je nutné ovlivnění 5HT-2A receptorů [14,15]. V další studii srovnávající užití amisulpridu a olanzapinu bylo znovu zjištěno zlepšení kognitivních funkcí v obou skupinách, amisulprid se jevil jako účinnější v testu slovní paměti [16]. Je ovšem sporné, jaké mají mírné změny zaznamenané neuropsychologickými testy, byť statisticky signifikantní, reálný klinický dopad [8]. Obecně lze říci, že možnosti léčby kognitivní dysfunkce jsou stále poměrně neuspokojivé.

Účinnost jednotlivých antipsychotik posuzovali Davis et al v metaanalýze zveřejněné roku 2003. V ní dospěli k závěru, že některá antipsychotika druhé generace jsou signifikantně účinnější než antipsychotika první generace. Konkrétně se jednalo o klozapin (který se ukázal jako nejúčinnější), risperidon, olanzapin a amisulprid. Další antipsychotika druhé generace svou superioritu v účinnosti nad antipsychotiky první generace neprokázala. Mezi risperidonom, olanzapinem a amisulpridem nebyly nalezeny žádné rozdíly v účinnosti [17]. Přímou byl amisulprid srovnáván s olanzapinem, risperidonom a ziprasidonem. Bylo zjištěno, že amisulprid je účinnější než ziprasidon a srovnatelně účinný jako olanzapin a risperidon, na rozdíl od těchto dvou antipsychotik působil menší váhový přírůstek [18].

Amisulprid se nejen osvědčil v monoterapii, ale existují i důkazy, že je rovněž

vhodný do kombinace, a to tehdy, když původní antipsychotikum není dostatečně účinné, případně má nějaké nežádoucí účinky. Z teoretického hlediska se jako vhodná kombinace jeví antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů (olanzapin, quetiapin, klozapin), která na rozdíl od amisulpridu ovlivňují řadu receptorů, ale mají nízkou afinitu k D<sub>2</sub> receptorům. Tuto teorii vcelku potvrzuje i praxe – v recentní observační třetí měsíce trvající otevřené studii došlo po přidání amisulpridu u částečných respondérů a nonrespondérů na olanzapin ke statisticky signifikantnímu zlepšení [19]. Ještě významnější jsou studie zkoumající efekt kombinace amisulpridu s klozapinem. Klozapin je totiž zpravidla považován za nejúčinnější antipsychotikum a bývá ponechán pro rezistentní formy schizofrenie (také pro své nežádoucí účinky a nutnost monitorování krevního obrazu). Velkým problémem jsou ale pacienti, kteří dostatečně nereagují ani na klozapin. V těchto případech nelze doporučit nějaké jasné a jednoduché řešení, ale jednou z nadějných možností je i přikombinování amisulpridu. Ve studii z roku 2006 bylo zjištěno, že po přikombinování amisulpridu ke klozapinu mohla být jeho dávka snížena o 13 % a tato kombinace byla efektivní a bez výraznějších nežádoucích účinků [20]. V roce 2008 byla provedena malá, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, která nenašla mezi amisulpridovou a placebovou větví signifikantní rozdíl ve změně psychopatologie hodnocené škálou Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), avšak v případě amisulpridu došlo ke zlepšení ve škále Clinical Global Impression (CGI), v celkovém fungování hodnoceném pomocí škály Global Assessment of Functioning (GAF) a také v ovlivnění depresivních příznaků měřených škálou deprese Montgomeryho a Asbergové (MADRS) [21]. Při přímém srovnání augmentace klozapinu amisulpridem nebo quetiapinem byl účinnější amisulprid [22]. Amisulprid navíc může snížit závažnost hypersalivace, což je nepříjemný nežádoucí účinek, který se vyskytuje u některých pacientů užívajících klozapin [23,24].

### Kontraindikace a nežádoucí účinky

Mezi kontraindikace použití amisulpridu náleží přecitlivělost na složky při-

pravku, prolaktin-dependentní nádorové onemocnění, feochromocytom, závažné renální poškození (clearance kreatininu pod 10 ml/hod), kombinace s levodopou, kombinace s přípravky, které mohou způsobit závažné srdeční arytmie, a podávání dětem do puberty. U pacientů s epilepsií a Parkinsonovou nemocí není amisulprid přímo kontraindikován, použit by ale měl být jen v nezbytných případech a za pečlivého sledování zdravotního stavu.

Výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků je nižší než u antipsychotik první generace. Dle výsledků metaanalýzy z loňského roku nebyl v tomto ohledu signifikantní rozdíl mezi amisulpridem a jeho komparátory z řady antipsychotik druhé generace – olanzapinem, risperidonem a ziprasidonem [25]. Z endokrinologických nežádoucích účinků bývá u amisulpridu velmi často poměrně značné zvýšení hladiny prolaktinu. Klinické projevy hyperprolaktinemie, jako gynekomastie, galaktorea, amenorea a snížení libida a potence, jsou však již méně časté (amenorea se vyskytla asi u 4 % léčených žen) [26,27]. Z dalších nežádoucích účinků se může vyskytnout insomnie, anxiety, agitovanost, někdy somnolence, dále obstipace, nauzea nebo vomitus [27]. Co se týče metabolických nežádoucích účinků, jako je přírůstek na váze, hypercholesterolemie a hyperglykemie, patří amisulprid k těm antipsychotikům, která pacienty ohrožují jen minimálně [28]. Kardiální nežádoucí účinky, jako prodloužení QT intervalu, hypotenze nebo naopak hypertenze, palpitace nebo bradykardie, jsou velmi vzácné [27,29]. Bezpečný byl v pilotní studii i u pacientů s psychózou starších 65 let [30]. Celkově tedy lze říci, že amisulprid je velmi dobře snášené antipsychotikum.

### Závěr

Na závěr můžeme konstatovat, že amisulprid je velmi účinné antipsychotikum druhé generace s účinností na pozitivní i negativní příznaky a snad také na afektivní (depresivní) symptomy a kognitivní dysfunkci. Společně s risperidonem

a olanzapinem bývá řazeno k neúčinnějším lékům z této skupiny (s výjimkou klozapinu). Pro poměrně příznivé spektrum nežádoucích účinků je zpravidla i velmi dobře tolerováno.

### Literatura

1. Češková E. Schizofrenie a její léčba. 2nd ed. Praha: Maxdorf 2007.
2. Švestka J. Nová psychofarmaka: Amisulprid – atypický preparát ve skupině antipsychotik 2. generace. *Psychiatrie* 2000; 3: 191–200.
3. Kopeček M. Amisulpridum. *Remedia* 2002; 12(3): 164–170.
4. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaille S, Hode Y, Hechler V. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *Eur J Pharmacol* 1994; 256(2): 211–214.
5. Češková E. Amisulprid – nové benzamidové antipsychotikum II. generace. *Čes a slov Psychiat* 2000; 96(8): 411–415.
6. Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, Oblin A, Perault G, Sanger DJ, Schoemaker H. Amisulpride: From animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (Suppl 2): 29–36.
7. Barik S, de Beaurepaire R. Evidence for a functional role of the dopamine D3 receptors in the cerebellum. *Brain Res* 1996; 737(1–2): 347–350.
8. Mortimer AM. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 267–277.
9. Danion J, Rein W, Fleuret O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4): 610–616.
10. Moller HJ, Boyer P, Fleuret O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol. *Psychopharmacol* 1997; 132(4): 396–401.
11. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual „atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 180–190.
12. Češková E. Deniban v léčbě dystymie. *Čes a slov Psychiat* 2007; 103(2): 73–79.
13. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(1): 1–13.
14. Tyson PJ, Roberts KH, Mortimer AM. Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? *Int J Neurosci* 2004; 114(6): 593–611.
15. Wagner M, Quednow BB, Westeide J, Schlaepfer TE, Maier W, Kuhn KU. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30(2): 381–390.
16. Mortimer AM, Joyce E, Balasubramaniam D, Choudhary PC, Saleem PT. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22(7): 445–454.
17. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 553–564.
18. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD006624.
19. Molina JD, Toledo-Romero F, López-Rodríguez E, Amorin-Díaz M, Lerma-Carrillo I, López-Munoz F. Augmentation treatment with amisulpride in schizophrenic patients partially responsive to olanzapine. *Pharmacopsychiatri* 2011; 44(4): 142–147.
20. Ziegenbein M, Sieberer M, Kuenzel H, Kropp S. Augmentation of clozapine with amisulpride in patients with treatment-resistant schizophrenia: an open label clinical study. *Ger J Psychiatry* 2006; 9(1): 17–21.
21. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatri* 2008; 41(1): 24–28.
22. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24(1): 1–13.
23. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(2): 99–103.
24. Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry* 2007; 52(6): 377–384.
25. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2010. Dostupné z URL: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/early/2010/05/30/schbul.sbk042.full>
26. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18(13): 933–956.
27. Coulouvrat C, Dondoy-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(4): 209–218.
28. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123(2–3): 225–233.
29. Prikrýl R, Ustohal L, Prikrýlova-Kucerova H. Amisulpride therapeutic dose-induced asymptomatic bradycardia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(1): 290.
30. Riedel M, Eich FX, Moller HJ. A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients. *Eur Psychiatry* 2009; 24(3): 149–153.