

ANTIPSYCHOTIKA II. GENERACE: NEUROLEPTIKA S ABS BRZDAMI?

doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.

Společná laboratoř Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR
a Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Praha

Antipsychotika II. generace (AP2) se někdy nazývají atypická neuroleptika nebo atypická antipsychotika. Jde o názvy nevhodné, protože jejich „atypičnost“, která by měla vystihovat, čím se liší od „typických“, spočívá ve vlastnostech, které dnes pokládáme za základní pro docílení příznivého terapeutického účinku a takové označení pro podobné vlastnosti není v medicíně obvyklé. K jejich definici patří příznivý účinek na kognitivní poruchy, negativní příznaky a na pacienty rezistentní na léčbu neuroleptiky. Nevvolávají při tom extrapyramidové příznaky a zvýšení prolaktinémie. V jejich mechanismu účinku se uplatňuje vedle blokády dopaminových D2 receptorů blokáda serotoninových 5HT_{2A} receptorů. Nově se prosazuje názor, že úloha vlivu na 5HT_{2A} je zanedbatelná a že jejich výhodné vlastnosti souvisí s volnou a krátkou dobou obsazení D2 receptorů. V tomto smyslu se přirovnává rozdíl mezi neuroleptiky a AP2 s rozdílem mezi klasickými brzdami automobilu s brzdami se systémem ABS a polemizuje s odmítáním role blokády 5HT_{2A} mimo jiné klinickou zkušeností s léčbou kombinací haloperidolu s ritanserinem, při které se snížila frekvence a intenzita extrapyramidových příznaků.

Problémy s financováním léčby nemocných trpícími schizofrenií nebo jinými psychickými poruchami novými antipsychotiky jsou dnes častěji předmětem odborných diskuzí než otázky týkající se jejich indikací a terapeutického účinku. Výjimkou není ani zpochybňování velikosti nebo významu výhod, které přináší ve srovnání s konvenčními neuroleptiky.

Terminologie

Trvá neshoda o název nové skupiny léků s antipsychotickým účinkem, mnohde se užívá název „atypická neuroleptika“, někdy dokonce „atypická antipsychotika. Název „atypické neuroleptikum“ si zasloužil clozapin, sulpirid a tiaprid, jejichž atypičnost k definici neuroleptik, podle objevitelů jejich terapeutického účinku u psychóz Delaye a Denikera, spočívá v tom, že vedou k extrapyramidovému syndromu, zatímco tato psychofarmaka jej nevyvolávala nebo jen minimálně.

Pokroky v neurofyziologickém výzkumu, většinou iniciovaného odhalováním mechanismu účinku psychofarmak, vedly k syntéze látek, které by měly antipsychotické účinky a při tom nevyvolávaly extrapyramidový syndrom, a nebyly spojeny s rizikem agranulocytózy, jako tomu je u clozapinu. Přelomem bylo zjištění, že clozapin se liší od neuroleptik nejen chyběním extrapyramidových nežádoucích účinků, nýbrž také terapeutickým účinkem u nemocných se schizofrenií, kteří byli rezistentní na léčbu neuroleptiky (2) a posléze také doklady o tom, že působí na negativní příznaky a zlepšuje kognitivní funkce. K vystižení takového zcela nového profilu účinku již lze sotva vystačit s označením „atypické“, zvláště když se ho začalo používat i pro nově syntetizované molekuly s účinkem, který je obdobný účinku clozapinu, které však s neuroleptiky mají společnou jen blokádu dopaminových D2 receptorů.

Vývoj farmakoterapie v interní medicíně je také provázen zaváděním nových skupin léků, které mají lepší terapeutické účinky než léky do té doby používané. Tak např. novou skupinu v léčbě hypertenze jsou antagonisté receptorů I pro angiotenzin II. Ty mají menší výskyt kašle a mají pozitivní vliv na regresi levé komory srdeční. Nikoho z internistů však nenapadlo nazývat antagonisty angiotenzinu „atypická antihypertenziva“. Revmatologové také nemluví o selektivních COX-2 inhibitech jako o „atypických antiflogistikách“. Psychiatrie by se zavedením

termínu „atypická neuroleptika“ vylučovala svou terminologií z rodiny vnitřních oborů medicíny, nehledě na to, že „atypičnost“ je zpravidla spojena s pejorativním aspektem. Něco, co je „klasické“, je zpravidla lepší než „atypické“.

Jakýkoli smysl postrádá název „atypická antipsychotika“. Jestliže nová antipsychotika jsou „atypická“, co je typické? Léky, které nezlepšují negativní příznaky a kognitivní funkce, jejichž porucha patří k symptomatologii schizofrenie a vyvolávají extrapyramidový syndrom? Pro tyto léky vystačíme s jejich zavedením a pro psychiatry srozumitelným názvem „neuroleptika“ a nemusíme pro ně volit název „typická antipsychotika“.

S odmítnutím názvu „atypická neuroleptika“ pro nová antipsychotika jsou spojeny dvě potíže: tento název se zatím zhusta používá v zahraničí, a to dokonce někdy jako substantivum „atypicals“. Hrozí, že ho budeme překládat jako „atypika“. Představa zavedení takového odborného žargonu je pro praxi děsivá. Jak bychom pacientovi vysvětlovali, že ho léčíme „atypikem“? Také při diskuzích s lékaři jiných oborů bychom asi vypadali s „atypiky“ poněkud divně. Zde se lze jen nadít, že také v zahraničí se začne od nevhodného názvu „atypicals“ upouštět.

Druhá potíž je závažnější. Čím název „atypická neuroleptika“ nahradit? Mezi psychiatry se domluvíme, když říkáme „nová“ (novel) nebo „drahá“. Měli bychom však důsledně mluvit o II. generaci antipsychotik, při čemž „neuroleptika“ (bez dalšího přívlastku) jsou I. generaci antipsychotik. Název „II. generace antipsychotik“ je však příliš dlouhý. Zde se můžeme řídit příkladem interních oborů a zavést zkratku AP2. AP2 se pak mohou dělit na SDA (serotonin-dopaminová antipsychotika) s poměrně selektivním účinkem na serotoninové a dopaminové receptory (risperidon, ziprasidon) a na MARTA (Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics) s účinkem na mnohé receptory (olanzapin, quetiapin, zotepin). Profílem svého farmakodynamického působení patří mezi MARTA také clozapin. Tento účinek je do té míry důležitý, že se snad podaří ignorovat historický aspekt, že jeho zařazení do léčby předešlo mnohá neuroleptika – tedy generaci první.

Definice

K AP2 patří takové antipsychotikum, které:

1. zmírňuje nebo odstraňuje negativní příznaky schizofrenie

2. působí i na nemocné schizofrenií, kteří jsou rezistentní na neuroleptika
3. zlepšuje kognitivní funkce u schizofrenních nemocných
- a) nevyvolává v běžných terapeutických dávkách extrapyramidový syndrom
- b) nevede k hyperprolaktinémii
- Zcela ideálně nesplňují tato kritéria všechna AP2 (5, 6, 8). Podle míry, s jakou je splňují a s přihlédnutím k dalším jejich účinkům, můžeme uvažovat o jejich diferenciálních indikacích (tabulku 1).

Tabulka 1.

INDIKACE ANTIPSYCHOTIK II. GENERACE (OBEČNĚ)	
začleňující kritéria	první epizoda schizofrenie vždy další epizody v případě, že extrapyramidové příznaky jsou vážným rizikem: výrazná převaha negativních příznaků problémy s compliance při léčbě neuroleptiky
vylučující kritéria	více než desetiletá chronická progresse bez remisí nemocný je dobře stabilizován na konvenčních neuroleptikách exacerbace psychózy, které v minulosti dobře reagovaly na neuroleptika špatná compliance i při léčbě AP2, kde depotní injekční neuroleptika udržují remisi
PRO JEDNOTLIVÁ AP2	
olanzapin	<p>začleňující kritéria první epizoda akutní exacerbace psychózy u mladých žen další epizoda psychózy, kde při předchozí epizodě olanzapin pomohl pacient, který je stabilizován na udržovací léčbě olanzapinem a kde opatrné pokusy o převedení na jinou léčbu vedou k problémům první nebo další epizoda psychózy, kde jsou v popředí jak negativní, tak pozitivní příznaky, kde je vhodná akutní sedace a kde extrapyramidové příznaky by byly vážným problémem farmakorezistentní formy, kde není vhodný clozapin</p> <p>vylučující kritéria obezita diabetes mellitus nevhodnost sedace ortostatická hypotenze</p>
quetiapin	<p>začleňující kritéria první epizoda psychózy, kde je vhodná počáteční sedace a kde vzhledem k dosavadnímu průběhu nejsou spolehlivě splněna přísná kritéria diagnózy schizofrenie další epizoda psychózy, kde při předchozí atace quetiapin pomohl pacient, který je stabilizován na udržovací léčbě quetiapinem psychotické poruchy u parkinsoniků nebo jiných nemocných, kde jsou extrapyramidové nežádoucí účinky vážným problémem poporodní psychózy, kde je třeba sedace</p> <p>vylučující kritéria sedace není vhodná příznaky schizofrenie signalizující špatnou prognózu (inkoherece, výrazný kognitivní deficit) labilita funkcí štítné žlázy</p>
risperidon	<p>začleňující kritéria první epizoda psychózy, kde není vhodná sedace a kde lékař nepředpokládá nutnost podávat vyšší dávky než 4 mg/den další epizoda psychózy, kde při předchozí atace risperidon pomohl pacient, který je stabilizován na udržovací léčbě risperidonem behaviorální poruchy u demencí, kde tiaprid není vhodný vzhledem k nutnosti podávat tak vysoké dávky, že vyvolává nevhodnou sedaci mánie při bipolární poruše, kde valproát nebo lithium nezabránil jejímu vzniku a extrapyramidový syndrom vyvolaný haloperidolem by byl nevhodný</p> <p>vylučující kritéria extrapyramidové nežádoucí účinky by byly vážným problémem hyperprolaktinémie by byla vážným problémem lékař předpokládá nutnost podávání vyšších dávek než 4 mg/den</p>
amisulprid	<p>začleňující kritéria první nebo další epizoda, kde výrazně převažují negativní příznaky první nebo další epizoda psychózy, kde je nevhodná sedace další epizoda psychózy, kde při předchozí epizodě pomohl amisulprid pacient, který je stabilizován na udržovací léčbě amisulpridem pacient na udržovací léčbě jinými antipsychotiky, kde zůstávají problémem negativní příznaky</p> <p>vylučující kritéria psychomotorický neklid, všude, kde lékař předpokládá nutnost podávat vyšší dávky než 200 mg/den poporodní psychózy hyperprolaktinémie by byla vážným problémem riziko tardivních dyskínéz feochromocytom</p>
ziprasidon	<p>začleňující kritéria první epizoda, kde není vhodná sedace kognitivní deficit je v popředí (jde o agonistu C1 5HT receptoru!) nemocní, kde zvýšení hmotnosti by bylo vážným problémem, tedy např. ti, kteří už obézní jsou další epizoda, kde při předchozí epizodě měl ziprasidon spolehlivý účinek pacient, který je stabilizován na udržovací léčbě ziprasidonem</p> <p>vylučující kritéria nemocní, kde prodloužení QT by bylo vážným rizikem (např. ti, kteří užívají jiné léky prodlužující QT interval nebo kardiaci) nemocní, kde i přechodná hyperprolaktinémie by mohla být vážným problémem</p>
zotepin	<p>začleňující kritéria první epizoda, kde nevedí sedace a pozitivní a negativní příznaky jsou přibližně stejně závažné nemocní, kde počáteční třeba krátkodobou sedací lékař nepokládá za větší problém</p> <p>vylučující kritéria kardiaci a jiní nemocní, kde prodloužení QT intervalu by bylo vážným problémem nemocní, kde negativní příznaky jsou zcela převažující nemocné, kde by hyperprolaktinémie byla vážným problémem</p>

I když o zařazení antipsychotika k AP2 rozhodují především klinická hlediska, je přirozené, že ke splnění těchto kritérií je nutný určitý profil účinků na neurotransmisi, resp. na receptory. Neuroleptika stejně jako AP2 blokují D2 receptory v limbickém systému, čímž se vysvětluje jejich účinek na pozitivní příznaky. Po neuroleptikách se zároveň deaktivují dopaminové receptory ve striátu a v prefrontální kůře. Děje se tak mimo jiné proto, že na dopaminových neuronech nigrostriální a mezikortikální dráhy jsou serotoninové 5HT_{2A}, které dopaminovou neurotransmisi brzdí. To vede k extrapyramidovým příznakům a syndromu lhostejnosti následkem snížení iniciativy a spontaneity.

Zatím byla mezi odborníky celkem dobrá shoda o tom, že AP2 se liší od neuroleptik především tím, že blokují vedle D2 receptorů také 5HT_{2A} receptory, čímž se dopaminová aktivita ve striátu a ve frontální kůře odbrzdí. Striátum a prefrontální kortex má tak dostatečnou dopaminovou aktivitu a nedochází tedy k extrapyramidovým příznakům, zlepšují se negativní příznaky a kognitivní funkce. Významnou roli při tom hraje agonismus mezi dopaminovými a glutamátovými neurotransmisemi.

Novinkou ve vysvětlování mechanismu účinku AP2 je odmítnutí významu role blokády serotoninových receptorů Kapurem a jeho spolupracovníky v Torontu (1, 3, 4). Ve shodě s Kramerem vyzvedl význam farmakokinetiky psychofarmak v centrálním nervovém systému. Nejde totiž jen o to, které receptory jsou psychofarmaky ovlivněny, ale také záleží na tom, jak dlouho trvá jejich vliv. Dynamika změn koncentrací psychofarmak v krvi – tedy klasická farmakokinetika – nekoreluje vždy s trváním obsazení receptorů psychofarmakem v CNS. A je to především délka obsazení receptoru, která rozhoduje o klinickém účinku.

Pro rozlišení AP2 od neuroleptik pokládá Kapur za hlavní a jediný rozlišující článek mechanismu účinku rozdíl, který nachází v délce trvání obsazení D2 receptorů. AP2 obsazují D2 receptory méně pevně a na mnohem kratší dobu než neuroleptika (4). K odstranění haloperidolu z D2 receptorů dopaminem dojde stokrát pomaleji než k odstranění quetiapinu nebo clozapinu, ke kterému dochází během minut. Dlouhá doba obsazení D2 receptorů haloperidolem nebo jiným neuroleptikem vede k jeho známým nežádoucím účinkům. Kapur pokládá korelaci mezi afinitou léku k 5HT_{2A} receptoru včetně poměru mezi afinitami k D2 a 5HT_{2A} a klinickými účinky za nedostatečně prokázanou. Jde tak daleko, že pokládá účinek na 5HT_{2A} receptory za zcela zbytečný, který jen „špiní“ to čisté, co o antipsychotickém účinku rozhoduje, tj. vliv na dopaminové receptory.

Diskuze

Zdůraznění kinetiky léku v CNS je nepochybně záslužné, její absolutizace a popření vlivu jiných receptorů je však sot-

Literatura

1. Kapur, S., Seeman, P., Zipursky, R.B., Remington, G.J.: Fast dissociation from the dopamine D2 receptors (not high affinity at multiple receptors) is the key to „atypical“ antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2001, 49 (suppl.) 92.
2. Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H.Y. and the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiat.* 1988, 45, 789–796.
3. Remington, G.J., Kapur, S., Shammi, C., Seeman, P.: „Extended“ dosing as an alternative to „intermittent“ or „targeted“ antipsychotic therapy: Rationale and pilot study. *Schizophrenia Research (suppl)*, 2001, 49, 243.

va přijatelné. Přesto může být zajímavé Kapurovu koncepci domyslet. Lze si představit, že dopaminovou hyperaktivitu je možno zabrzdit radikálním sešlápnutím brzdy a ponecháním nohy na sešlápnutém brzdovém pedálu. To udělá haloperidol a další neuroleptika. Zabrzdíme-li takto auto, zastaví se kola a netočící se kola nejsou řiditelná. Je tu velké riziko smyku a havárie. V krátkých časových intervalech fracionované přibrzdování lze přirovnat k brzdovému systému ABS, který vede ke zpomalení, při kterém nedojde ke smyku, kola se otáčejí, auto dál poslouchá volant a může se zastavit, aniž dojde ke smyku. Tak lze rozumět terapeuticky příznivému ovlivnění dopaminové hyperaktivity po podání AP2.

Ve smyslu Kapurovy hypotézy lze spekulovat, že doba obsazení D2 receptorů musí být po AP2 tak krátká, že serotonin nemá dost času, aby aktivoval 5HT_{2A} receptory a brzdil dopaminovou neurotransmisi. Po neuroleptikách jsou D2 receptory blokovány tak dlouho, že se 5HT_{2A} aktivují a zabrzdí uvolňování dopaminu ve striátu a ve frontální kůře. Krátká doba obsazení D2 receptorů po AP2 neposkytne dostatečně dlouhý časový prostor k účinku serotoninu na 5HT_{2A} receptory.

Zdůraznění významu trvání obsazení receptorů v mozku na rozdíl od významu kinetiky podle koncentrace léku v krvi našlo zajímavý důsledek v praxi. Remington et al. (3) udělali dobrou zkušenost s léčbou nemocných, kterým podávají antipsychotika jen jednou za dva až tři dny.

Na druhé straně je zřejmě popření významu blokády 5HT_{2A} receptorů v mechanismu účinku AP2 sotva přijatelné. Proti Kapurovu názoru svědčí i naše klinická zkušenost (7), že kombinace haloperidolu s ritanserinem, který blokuje 5HT_{2A} receptory, snížila výrazně frekvenci a intenzitu extrapyramidových příznaků při léčbě schizofrenních nemocných.

Závěr

Dosavadní poznatky o klinickém účinku AP2 dovolují aspoň předběžně navrhnout určité diferenciální indikace. Provizorní charakter takového návrhu je způsoben především chyběním dostatečně spolehlivých randomizovaných dvojité-slepých srovnání jednotlivých AP2 mezi sebou a chyběním publikovaných dat o jejich účincích na příznaky, resp. na jednotlivé položky posuzovacích stupnic.

Zajímavou novinkou při vysvětlování rozdílů v charakteru mechanismu účinku neuroleptik na jedné straně a AP2 na druhé straně je rozdíl v trvání obsazení dopaminových D2 receptorů. To však neznamená popření významu blokády serotoninových 5HT_{2A} receptorů léky ze skupiny AP2.

Za podnět k této úvaze jako úvodu k diskusi o mechanismu účinku AP2 děkuji MUDr. Miloslavovi Kopečkovvi z Psychiatrického centra v Praze.

4. Seeman, P., Talleric, T.: Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Molecular Psychiatry* 1998, 3, 123–134.
5. Stahl, S.S.: *Psychopharmacology of Antipsychotics*. Martin Dunitz, London, 1999 (pp.148).
6. Švestka, J.: Nová (atypická) antipsychotika 2. generace. *Remedia* 1999, 9, 366–385.
7. Vinař, O., Molčan, J., Náhunek, K., Švestka, J., Zapletálek, M.: Ritanserin in schizophrenic patients. *Acta Nerv. Super. (Prague)* 1989, 31, 107–109.
8. Vinař, O.: Serotonin-dopaminová antipsychotika (SDA): nástupci neuroleptik. *Prakt. lékař* 1997, 77, 81–84.