

# Klozapín v kombinácii s amisulpridom v liečbe farmakorezistentnej schizofrénie

MUDr. Matúš Virčík

Psychiatrická nemocnica Michalovce

V súčasnosti je klozapín jedným z najúčinnějších antipsychotík pri liečbe farmakorezistentnej schizofrénie, avšak 1/3 až 2/3 pacientov udávajú perzistentné pozitívne príznaky napriek adekvátnej dávke a dĺžke monoterapie klozapínom. Pri pretrvávajúčich pozitívnych príznakoch navzdory liečbe klozapínom volíme kombináciu s antipsychotikami 2. generácie. Niektoré antipsychotiká sú volené ako komedikácia, napríklad aripiprazol, amisulpirid a risperidón. V uvedenej kazuistike je opísaná kombinácia klozapínu a amisulpridu pri farmakorezistentnej schizofrénii nedostatočne reagujúcej na monoterapiu klozapínom, ktorá sa ukázala ako efektívna a bez výraznejších nežiaducich účinkov.

**Kľúčové slová:** augmentácia, klozapín, amisulprid, schizofrénia, farmakorezistencia

## Clozapine and amisulprid combination in treating of pharmaco-resistant schizophrenia

Currently clozapine is one of the most effective antipsychotic drugs in treating of pharmaco-resistant schizophrenia. However, 1/3 to 2/3 of patients will have persistent positive symptoms despite adequate doses and duration of clozapine monotherapy. During persisting positive symptoms in spite of treatment with clozapine goes back when combined with the 2nd generation antipsychotics. Some antipsychotics have been selected as an adjuvant, such as aripiprazole, risperidone and amisulpiride. The present case report discloses a combination of clozapine and amisulpride with pharmaco-resistant schizophrenia slightly responsive to clozapine monotherapy that turned out as an effective and without significant side effects.

**Key words:** augmentation, clozapin, amisulprid, schizophrenia, treatment-resistant

Psychiatr. prax; 2016; 17(4): 165–167

## Úvod

Liečba antipsychotikami tvorí farmakologický základ pre liečbu schizofrénie, nie všetci pacienti však na ňu dostatočne reagujú. Výrazný podiel pacientov (20 – 33 %) je považovaných za farmakorezistentných. Títo pacienti majú perzistentné psychotické príznaky a nedostatočné sociálne fungovanie napriek adekvátnej liečbe klasickými alebo atypickými antipsychotikami (1).

Farmakorezistencia sa môže objaviť už pri prvej epizóde schizofrénie. Hoci väčšina pacientov pri prvom ataku schizofrénie reaguje na antipsychotiká pozitívne, u 5 – 20 % pacientov sú prítomné perzistentné pozitívne príznaky (2).

Farmakorezistencia je termín, ktorý sa pôvodne týkal pretrvávania pozitívnych príznakov napriek primeranej liečbe antipsychotikami. S odstupom času bol koncept tzv. „non-respondérov“ rekonceptualizovaný na multidimenzionálne vyhodnocovanie. Farmakorezistencia sa netýka len pozitívnych príznakov, ale aj negatívnych, afektívnych, kognitívnych a depresívnych (3). Aj keď pacient s pozitívnymi príznakmi na liečbu antipsychotikami odpovedá, negatívne alebo kognitívne príznaky častokrát pretrvávajú (4).

Podľa Kane et al. (5), je farmakorezistencia definovaná neúspechom dvoch liečebných stratégií trvajúcich najmenej 6 týždňov dvoma antipsychotikami z dvoch odlišných che-

mických tried a v dávkach ekvivalentných najmenej 1 000 mg/denne chlórpromazínu v predchádzajúcich 5 rokoch. Brener et al. (6) vyžaduje, aby psychotické príznaky pretrvávali viac ako 2 roky a ovplyvňovali fungovanie pacienta.

V klinickej praxi túto prísnu definíciu farmakorezistencia neuplatňujeme a považujeme ju za zlyhanie dvoch liečebných stratégií s použitím antipsychotík z rôznych chemických skupín, počas 3 – 4 týždňov.

V súčasnosti je klozapín jedným z najúčinnějších antipsychotík pri liečbe farmakorezistentnej schizofrénie. Signifikantne zlepšuje príznaky u 30 – 50 % pacientov, avšak 1/3 až 2/3 pacientov udávajú perzistentné pozitívne príznaky napriek adekvátnej dávke a dĺžke monoterapie klozapínom (1). Pri pretrvávajúčich pozitívnych príznakoch volíme kombináciu klozapínu s antipsychotikami 2. generácie. S klozapínom najčastejšie kombinujeme antipsychotiká s výraznejšou afinitou k dopaminergickým receptorom, aby sme rozšírili a posilnili antagonistický účinok na dopaminergické receptory (7).

## Klozapín a kombinácia amisulpridom

Assion et al. (8) realizovali dvojito slepú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť kom-

binácie klozapínu a amisulpridu. Do štúdie bolo zahrnutých 16 pacientov s rezistentnou schizofréniou (podľa diagnostických kritérií DSM-IV), s parciálnou terapeutickou odpoveďou na klozapín. Pacienti so stabilnou plazmatickou koncentráciou klozapínu boli rozdelení do 3 skupín, v ktorých im bol v priebehu 6 týždňov podávaný amisulprid 400 mg/denne (n = 7), amisulprid 600 mg/denne (n = 6) alebo placebo (n = 3). Najvýraznejší efekt meraný škálami BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression), GAF (The Global Assessment of Functioning), MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) bol pozorovaný v skupine, ktorej bol podávaný amisulprid 600 mg/denne a to bez prítomnosti výraznejších nežiaducich účinkov. Zaznamenaný bol len mierny tremor, bradykinéza, akatázia a mierne elevovaná hladina prolaktínu.

Genc et al. (9) vo svojej štúdií porovnávali efektívnosť a tolerabilitu kombinácie amisulprid-klozapín a kombinácie kvetiapín-klozapín u 56 pacientov s parciálnou odpoveďou na monoterapiu klozapínom. Štúdiu ukončilo 50 pacientov, ktorí boli hodnotení pred vstupom do štúdie a následne po prvom, treťom, šiestom a ôsmom týždni. Účinnosť liečby bola hodnotená prostredníctvom škál BPRS, CGI, SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), SAPS

(Scale for the Assessment of Positive Symptoms). Tolerabilita a nežiaduce účinky boli hodnotené škálami UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) a SAS (Simpson Angus Scale). K signifikantnému zlepšeniu klinického obrazu došlo po ôsmom týždni liečby u oboch skupín pacientov. Autori však zhrnuli, že amisulprid sa zdá byť v porovnaní s kvetiapiénom pri liečbe farmakorezistentných pacientov so schizofréniou účinnejší a lepšie tolerovaný.

Kombinácia amisulprid-klozapín bola skúmaná v dvoch ďalších dvojito slepých randomizovaných štúdiách (10, 11) s primárnym cieľom redukcie klozapínom indukovanej hypersalivácie (KIH). Podľa Kreinin et al. (11) bola augmentačná liečba amisulpridom efektívnejšia v redukcii hypersalivácie KIH (po 3 týždňoch liečby), ale nepreukázala účinnosť na redukcii primárne psychotických príznakov. Navyše, u 95 % pacientov bola zistená hyperprolaktinémia. Extrapyramídové príznaky preukázané neboli. Primárnym cieľom štúdie Kreinin et al. (10) bola redukcia KIH, v tomto prípade bola augmentácia amisulpridom porovnávaná s moklobemidom. Obe molekuly sa v liečbe KIH ukázali ako bezpečné a dobre tolerované, pričom moklobemid bol v porovnaní s amisulpridom účinnejší v redukcii KIH, kým amisulprid preukázal výraznejší antipsychotický účinok.

Účinnosť tejto kombinácie podporuje aj štúdia, do ktorej bolo zaradených 33 pacientov s čiastočnou odpoveďou na klozapín v monoterapii (12), u ktorých bola zvolená augmentačná liečba amisulpridom. Štúdia, ktorú dokončilo 28 pacientov a trvala 6 mesiacov, preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v škálach PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), SANS a GAS (Global Assessment Scale), bez výraznejších zmien v hodnotení nežiaducich účinkov.

Do retrospektívnej štúdie (13) bolo zaradených 15 pacientov s farmakorezistentnou schizofréniou liečených amisulpridom v kombinácii so ziprasidónom alebo risperidónom. Závažnosť symptómov 12 pacientov liečených oboma kombináciami sa zlepšil. Zmena sa nepreukázala u 3 pacientov a iba u 2 pacientov sa preukázali mierne nežiaduce účinky pri kombinácii amisulpridu s risperidónom.

Agelink et al. (14) realizovali štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 7 pacientov s paranoidno-halucinatórnu a schizoafektívnou psychózou (diagnostikovanou podľa DSM-III-R). Každý z nich absolvoval v predchádzajúcich 12 – 72 mesiacoch liečbu antipsychotikami z rôznych farmakologických skupín, pričom u 4 pacientov bola realizovaná aj elektrokonvulzívna terapia, bez výraznejšieho

efektu. Každému pacientovi bol v dôsledku farmakorezistencie podávaný klozapín (v priemernej dĺžke liečby 30 týždňov a v priemernej dávke 293 mg/deň), a to aj naďalej bez terapeutického efektu. Následne autori zvolili kombináciu klozapínu a amisulpridu v priemernej dávke 543 mg/deň. Šesť pacientov zareagovalo na liečbu pozitívne. Počas liečby bolo u pacientov realizované EKG, ktoré bolo bez výraznejších abnormalít.

Dostupné štúdie teda naznačujú účinnosť kombinovanej liečby klozapínu s amisulpridom v terapii farmakorezistentnej schizofrénie. Ziegenbein et al. (15) uvádza, že pri kombinovanej terapii amisulpridom mohla byť terapeutická dávka klozapínu znížená o 13 % bez výraznejších nežiaducich účinkov.

### Vlastný prípad

Ide o 34-ročnú pacientku J. s farmakorezistentnou paranoidnou schizofréniou umiestnenou v Domove sociálnych služieb (DSS). V priebehu posledných dvoch rokov bola trikrát hospitalizovaná na akútnom oddelení s postupne sa zhoršujúcou symptomatikou slabo reagujúcou na liečbu. V minulosti bolo realizované CT a MRI vyšetrenie, ktoré bolo bez patomorfologických nálezov. Pacientka bola v minulosti liečená rôznymi antipsychotikami I./II. generácie (v referenčných terapeutických dávkach a s adekvátnou dĺžkou liečby) opakovane s kombinovanou terapiou (thymostabilizátory, ECTh), bez výraznejšieho efektu.

Z anamnézy: slobodná, 34-ročná, bezdetná pacientka, bez neuropsychiatrickej záťaže s diagnózou paranoidná schizofrénia, liečená od 24 rokov. Prekonala bežné detské ochorenia. Ukončila stredné odborné učilište s maturitou. Je na invalidnom dôchodku z psychiatrickej indikácie. V DSS umiestnená od roku 2012. Fajčí cca 6 cigariet denne.

Priebeh: Pacientka bola odoslaná ambulantným psychiатrom pre dekompenzáciu psychického stavu pri základnej poruche paranoidná schizofrénia. V DSS sa podľa pracovníkov posledný mesiac začal jej stav výrazne zhoršovať, sociálne sa izolovala, bola rezonančná, nezúčastňovala sa komunit a vychádzok, odmietala zúčastňovať sa ergoterapeutických aktivít. V popredí klinického obrazu boli pri príjme prítomné intermitentné poruchy vnímania v zmysle imperatívnych akustických halucinácií, bludné obsahy v myslení paranoidno-perzekučného charakteru a miestami agitované správanie. Pacientka bola ťažko usmerniteľná, bola prítomná insomniá a anamnesticky boli udávané behaviorálne poruchy (opakované obnažovanie sa). PANSS pri

úvodnom vyšetrení: celkové skóre 97, pozitívna subškála 21, negatívna subškála 31, všeobecná subškála 45. V úvode liečby sme pacientke ponechali pôvodnú terapiu klozapínom 300 mg pro die s ohľadom na farmakorezistenciu na rôzne antipsychotiká v minulosti a s postupnou úpravou dávkovania na 450 mg pro die. Vstupné laboratórne vyšetrenia boli bez výraznejších abnormalít. Psychický stav pacientky bol aj naďalej počas hospitalizácie bez výraznejších zmien. Zvýraznila sa hypersalivácia, bola prítomná mierna inkontinencia moču, následkom čoho pacientka začala odmietat liečbu s nutnosťou častého použitia obmedzovacích prostriedkov pre výraznú agitovanosť a neusmerniteľnosť. Do liečby sme pridali haloperidol 6 mg pro die, bez výraznejšieho efektu počas nasledujúcich 3 týždňov, objavili sa extrapyramídové nežiaduce účinky. V kombinovanej liečbe sme haloperidol nahradili amisulpridom 800 mg pro die. Stav sa v priebehu liečby začal postupne meniť, pacientka bola usmerniteľnejšia, myslenie koherentnejšie, redukovali sa poruchy vnímania, bludné obsahy v myslení a poruchy správania. Nálada sa stabilizovala, spánok sa začal postupne upravovať a redukovali sa príznaky hypersalivácie, v dôsledku čoho sa zlepšila adherencia. Mierna inkontinencia moču naďalej pretrvávala, pravdepodobne následkom zvýšenej koncentrácie klozapínu. Kontrolné laboratórne výsledky boli bez výraznejších abnormalít a bez hyperprolaktinémie, ktorá sa objavila pri podávaní haloperidolu. PANSS po 2 mesiacoch: celkové skóre 69, pozitívna subškála 17, negatívna subškála 20, všeobecná subškála 32. Pacientka sa začala opätovne zúčastňovať komunit, ergoterapeutických aktivít a v DSS bola sociálne otvorenejšia.

### Diskusia

Klozapín zasahuje do činnosti viacerých neurotransmiterových systémov, obsadzuje široké spektrum receptorov, a to predovšetkým D4 (častočne D1, D2, D3), serotonergické 5HT<sub>2a</sub>, 5HT<sub>2c</sub> a 5HT<sub>6</sub> receptory, ďalej adrenergické alfa 1 a alfa 2 receptory, muskarínové M1 a histamínové H1 receptory. Je používaný na liečbu rezistentných príznakov schizofrénie u pacientov, ktorí na liečbu antipsychotikami nereagujú. Ma preukázaný antisuicidálny, anxiolytický, antidepressívny, antiagresívny a antiemetický účinok, môže zlepšovať tardívne dyskinézy. Medzi závažné a relatívne časté nežiaduce účinky patrí prírastok na hmotnosti s možnými diabetickými komplikáciami, agranulocytóza a zvýšené riziko epileptických paroxyzmov v závislosti od dávky (16). Častým nežiaducim účinkom je aj hyper-

salivácia (31 – 54 % pacientov), a to najmä pri vyššej plazmatickej koncentrácii, ktorá často vedie k nespôlpráci v liečbe (17).

Amisulprid sa preferenčne viaže skôr na D2/D3 dopaminergické receptory v limbickom systéme, než na striatálne štruktúry a má nízku afinitu k D1, D4, D5 dopaminergickým receptorm. Rovnako zanedbateľne pôsobí na ďalšie receptory (histamínové H1, alfa-adrenergické a beta-adrenergické receptory) (18). Pokiaľ ide o serotonergickú aktivitu, amisulprid ma vysoký antagonistický účinok na 5-HT<sub>2b</sub> receptory a agonistický účinok na 5-HT<sub>7</sub> receptory (19). Tieto vlastnosti amisulpridu vyvolávajú menšie nežiaduce účinky ako antipsychotiká prvej generácie (extrapyramidové syndrómy, sedácia a menší anticholinergický efekt). V porovnaní s antipsychotikami druhej generácie, amisulprid môže častejšie vyvolať hyperprolaktinémii, no zároveň je prítomné menšie riziko nadváhy a nepotvrdilo sa, že by bol jeho účinok asociovaný s diabetogénnym efektom. Čo sa týka kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov, riziko torsade de pointes bolo zaznamenané len pri predávkovaní amisulpridom a riziko predĺženia QTc bolo pri odporúčanej terapeutickú dávku klasifikované ako nízke (20).

Klinicky veľmi významné je tzv. bifázické pôsobenie amisulpridu. V nízkych dávkach (50 – 300 mg) sa preferenčne viaže k presynaptickým D2 dopaminergickým autoreceptorom v mezo-kortikálnej oblasti, čím sa zvyšuje dopaminergická neurotransmisia v prefrontálnej kôre. Klinický účinok potom spočíva v zlepšení kognitívnych a negatívnych príznakov a v nižšom výskyte extrapyramidových príznakov. Vo vyšších dávkach (400 – 1 200 mg) blokuje postsynaptické D2/D3 receptory v mezolimbickej oblasti, čo vedie k útlmu dopaminergickej neurotransmisie a tým k potlačeniu pozitívnych príznakov. Zároveň sa pri vyšších dávkach zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja hyperprolaktinémie a extrapyramidového syndrómu v dôsledku zvýšenej blokády postsynaptických dopaminergických receptorov v nigrostriatálnej a tuberoinfundibilárnej oblasti (21, 22, 23).

V porovnaní s klozapínom je amisulprid silnejší antagonist a najmä D2 dopaminergických receptorov. Účinnosť kombinácie klozapínu a amisulpridu môže byť spôsobená komplementárnym receptorovým profilom týchto dvoch antipsychotík druhej generácie.

Môžeme predpokladať, že pacienti s farmakorezistentnou schizofréniou majú odlišnú neuropatofyziológiu, ako pacienti, ktorí odpovedajú na antipsychotiká prvej a druhej generácie adekvátne (24). Na neuropatofyziológii farmakorezistentnej schizofrénie sa pravdepodobne podieľajú aj iné systémy ako len dopaminergický a môžu byť cieľom augmentačnej terapie.

## Záver

V tejto práci sme sa venovali možnosti kombinovanej liečby klozapínu a amisulpridu. V terapii farmakorezistentnej schizofrénie je štandardnou voľbou liečba klozapínom. Napriek tomu, že ide o najúčinnšie antipsychotikum, existuje zanedbateľná skupina pacientov, ktorí na túto liečbu nereagujú alebo reagujú len čiastočne. Účinnou liečbou u týchto pacientov môže byť kombinácia klozapínu a amisulpridu. Kazuistika, v ktorej opisujeme kombinovanú liečbu klozapínom 450 mg pro die a amisulpridom 800 mg pro die poukazuje na významný terapeutický efekt, ktorý v tomto prípade znamená vymiznutie pozitívnych príznakov, redukcii klozapínom indukovanej hypersalivácie, stabilizáciu behaviorálnych prejavov a zvýšenú adhérenciu k liečbe. Kombináciu klozapínu a amisulpridu hodnotia perspektívne aj výsledky dostupných štúdií. Je však potrebné brať do úvahy kvalitu týchto štúdií, zvlášť s ohľadom na počet pacientov zaradených do jednotlivých sledovaní a s ohľadom na rozdielne definície farmakorezistencie, ktoré jednotliví autori používali.

## Literatúra

- Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;15:399–409.
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1183–1188.
- Pantelis C, Lambert TJ. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust.* 2003;178(Suppl):S62–S66.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1–56.
- Kane J, Honigfeld G, Winter J, et al. Clozapine for the treatment – resistant schizophrenic. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988;45:789–796.
- Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1990;16:551–562.
- Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 1997;172:569–573.

8. 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. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41:24–28.

9. 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;24:1–13.

10. Kreinin A, Miodownik C, Sokolik S, Shestakova D, Libov I, Bergman J, Lerner V. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry.* 2010;12(8):620–626.

11. 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;21:99–103.

12. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, Launer M, Beer MD, Kerwin R. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110:292–298.

13. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U, Miodownik C. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:66–71.

14. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:924–925.

15. 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.

16. Dušek K, Večeřová-Procházková A. *Diagnostika a terapie duševných poruch. 2., přepracované vydání.* Praha, ČR: Grada; 2015.

17. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother.* 2000;34:662–665.

18. Moller HJ. Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:1101–111.

19. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, et al. Amisulpride is a potent 5-HT<sub>7</sub> antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205:119–28.

20. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2004;18:933–56.

21. Švestka J. Nová psychofarmaka: amisulprid – atypický preparát ve skupině antipsychotik 2. generace. *Psychiatrie.* 2000;3:191–200.

22. Kopeček M. Amisulpridom. *Remedia.* 2002;12(3):164–170.

23. Češková E. Amisulprid – nové benzamidové antipsychotikum II. generace. *Čes a slov psychiat.* 2000;96(8):411–415.

24. de Bartolomeis A, Buonaguro EF, Iasevoli F. Serotonin-glutamate and serotonin-dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225:1–19.

## MUDr. Matúš Virčík

Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o.  
Areal Psychiatrickej nemocnice,  
Strážany, 071 01 Michalovce  
vircikmatus@gmail.com