

## Od mechanismu účinku antipsychotik ke klinické praxi aneb malé psychofarmakologické repetitorium

C. Höschl

Prakticky všechna antipsychotika blokují dopaminové D2 receptory v limbickém systému, jež jsou u schizofrenie up-regulovány, a tím příznivě ovlivňují pozitivní příznaky tohoto onemocnění. Toto působení si vybírá svou daň v podobě antidopaminergních nežádoucích příznaků, zejména extrapyramidových dyskínéz a hyperprolaktinémie. Antipsychotika **2. generace**, na rozdíl od klasických antipsychotik (**1. generace**), povětšinou blokují D2/D3 receptory selektivně extrastriálně. Vazba na tyto dopaminové receptory je oproti antipsychotikům první generace volnější, s vyšší disociační konstantou a kratším poločasem vazby na receptory u některých z nich (klozapin, quetiapin) či středně silná u jiných (olanzapin, sertindol, ziprasidon). Klasická antipsychotika se váží na D2 receptory silně a dlouhodobě. PET vyšetření ukázala, že minimální obsazenost D2 receptorů ve striatu musí k dosažení antipsychotického působení činit 40 - 60%. Pokud však přesáhne 80%, vzniknou extrapyramidové nežádoucí účinky.

Negativní a depresivní schizofrenní symptomatika je podmíněna hypodopaminergním stavem v prefrontální kůře. Konvenční preparáty 1. generace tuto symptomatiku spíše ještě zhoršují. Terapeuticky můžeme negativní příznaky ovlivnit dvěma způsoby:

- 1) blokádu *presynaptických* D2/D3 receptorů se zvýší syntéza a uvolňování dopaminu. Takto působí např. amisulprid a ze starších preparátů flupentixol a flufenazin.
- 2) blokádu serotoninových S<sub>2C</sub> receptorů se uvolní serotoninový inhibiční účinek na mezokortikální dopaminovou transmissi, což vede ke zvýšení dopaminové aktivity prefrontálně a tedy k úpravě negativních, depresivních a zčásti kognitivních příznaků; striálně pak totéž vede k potlačení extrapyramidových projevů. Nutnou podmínkou je podstatně vyšší blokáda serotoninových S<sub>2</sub> oproti dopaminovým D2/D3 receptorům, což klasická antipsychotika nesplňují, i když část z nich mírně antiserotonergně působí též. SDA (Serotonin and Dopamine Antagonists) a MARTA (Multiple Receptor Targeted Antagonists) preparáty tuto podmínku splňují všechny.

Antipsychotika 2. generace jsou charakterizována nejen širším spektrem účinnosti, ale i lepší snášenlivostí. Vyznačují se nižším výskytem extrapyramidových poruch, k němuž přispívá i anticholinergní působení některých z nich. Ostatní nežádoucí účinky jsou způsobeny blokádu histaminových H<sub>1</sub> receptorů (sedace, zvýšení hmotnosti), adrenalinových alfa-1 zakončení (posturální hypotenze, tachykardie) a muskarinových receptorů (anticholinergní účinky centrální a periferní), aj..

### Rozdělení antipsychotik 2. generace podle mechanismu účinku:

Antipsychotika 2. generace můžeme rozdělit do 3 skupin podle mechanismu jejich účinku:

- 1) selektivní antagonisté dopaminových (D2/D3) receptorů: amisulprid,
- 2) SDA - serotoninový, dopaminový a alfa-1 antagonisté: risperidon, ziprasidon, sertindol,
- 3) MARTA - multireceptorový antagonisté: klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin.

Ad 1) Selektivní antagonisté dopaminových D2/D3 receptorů neovlivňují jiné neurotransmitérové systémy. Do této skupiny náleží amisulprid a méně mohutně působící sulpirid. Amisulprid a příp. sulpirid účinkují bifazicky, tj. v nižších dávkách blokují presynaptické D2/D3 autoreceptory, což vede ke zvýšené syntéze a uvolňování dopaminu v prefrontální kůře a nigrostriální oblasti. Klinický důsledek tohoto jevu spočívá v redukci negativní, depresivní a kognitivní symptomatologie a nižším výskytu extrapyramidových

nežádoucích reakcí. Při vyšších dávkách tyto preparáty blokují postsynaptické D2/D3 receptory, které jsou u schizofrenie up-regulovány, a tak potlačují pozitivní schizofrenní symptomy. I při vyšších denních dávkách zůstává zachována blokáda presynaptických dopaminových autoreceptorů, a proto zůstává problémem udržet rovnováhu mezi blokadou pre- a postsynaptických zakončení v závislosti na denní dávce. Rovněž výskyt extrapyramidových reakcí (EPsy) je vázán na denní dávku. Při vysokých denních dávkách 800 - 1200 mg amisulpridu jsou EPsy pozorovány až u 40% léčených, také proto, že vazba na D2/D3 receptory je dosti intenzivní a pevná, s nízkou disociační konstantou. Prostorová selektivita blokády D2/D3 zakončení není úplná, neboť dochází k antagonizaci D2/D3 receptorů i v tubero-infundibulární oblasti a tím značnému zvýšení prolaktinémie s důsledkem endokrinních a sexuálních nežádoucích příznaků. Nežádoucí účinky jsou v této skupině antipsychotik vázány výhradně na dopaminový systém, a proto není přítomna nadměrná sedace, somnolence, zvyšování hmotnosti nebo anticholinergní příznaky. Na druhé straně by tyto preparáty neměly být indikovány u agitovaných nemocných, delirií a poporodních psychóz. Nebyla také prokázána jejich účinnost na farmakorezistentní a chronické schizofrenie. Ovlivnění kognitivního deficitu je teoreticky možné, ale dosud klinicky neprokázané. Prvořadou indikací selektivních antagonistů D2/D3 receptorů jsou tedy schizofrenní příznaky pozitivní, negativní a depresivní.

Ad 2) SDA (Serotonin and Dopamine Antagonists) antipsychotika blokují významně více serotoninové S2 receptory než dopaminová D2 zakončení a v závislosti na preparátu různě intenzivně i adrenalinová alfa-1 zakončení. Nejnížší extrastriální selektivitu vykazuje risperidon, který také jako jediný mohutně zvyšuje prolaktinémii, kdežto značně vyšší selektivitu pozorujeme u ziprasidonu a sertindolu. Ze spolehlivé blokády D2 receptorů v limbické oblasti vyplývá i účinné ovlivnění pozitivních schizofrenních příznaků. Intenzivní inhibice serotoninových S2 receptorů vede k eliminaci inhibičního vlivu serotoninových drah na dopaminový systém a tím ke zvýšení dopaminu jak v prefrontální kůře tak v nigrostriální oblasti. Klinickým důsledkem je redukce negativních, depresivních či kognitivních příznaků u schizofrenních poruch a snížený výskyt extrapyramidových reakcí. Úloha blokády adrenalinových alfa-1 receptorů není zcela jasná: někteří autoři ji považují za součást antipsychotického působení vznikem tzv. psycholepsie, zatímco jiní ji považují jen za příčinu nežádoucích účinků typu posturální hypotenze a kompenzatorní tachykardie. SDA antipsychotika jsou tedy indikována k léčbě pozitivních, negativních a depresivních příznaků, s nižší průkazností možnosti ovlivnění kognitivního deficitu. Risperidon je terapeuticky úspěšný i u částečně, ale nikoliv plně farmakorezistentních nemocných, zatímco ziprasidon ani sertindol v této indikaci nebyly zkoušeny. Ze skupiny SDA je prvou volbou risperidon s výjimkou poporodních psychóz (prolaktinémie), plně farmakorezistentních forem schizofrenie, chronické schizofrenie trvající déle než 10 let, stavů hyperprolaktinémie (tumory) a při sklonu k ortostatické hypotenzii. Ziprasidon je druhou volbou pro určité riziko prodloužení QT intervalu, i když zatím není známo, jak mnoho je tato skutečnost klinicky relevantní. Ziprasidon by proto neměl být podáván kardiakům, ale naopak je vhodný pro obézní nemocné, protože nezvyšuje hmotnost, obdobně jako antipsychotikum třetí generace, aripiprazol. Není však dosud prokázán jeho účinek u farmakorezistentních a chronických schizofrenií. Dosud bylo sneseno málo důkazů o jeho schopnosti redukovat kognitivní deficit a depresivní symptomatologii, zatímco existuje dostatek argumentů o jeho úspěšném ovlivnění pozitivní a negativní schizofrenní symptomatiky v úrovni ostatních antipsychotik 2. generace. Sertindol je povoleno podávat jen určitou opatrností vzhledem k prodloužování QT intervalu a určitému riziku náhlého úmrtí.

Ad 3) MARTA (Multi-Acting Receptor Targeted Agents) antipsychotika ovlivňují jak dopaminový, tak serotoninový, adrenalinový, histaminový a muskarinový systém. Jejich vazba na D2 zakončení je extrastriálně selektivní s výjimkou zotepinu a značně (klozapin,

quetiapin) či středně silně (olanzapin) volná s nízkou (klozapin, quetiapin) až středně vysokou (olanzapin, zotepin) obsazeností D2 receptorů. Prolaktinémii z nich zvyšuje prakticky jen zotepin.

Blokáda serotoninových S2 receptorů je vysoká a podstatně vyšší než D2 zakončení se všemi příznivými důsledky, popsány u SDA antipsychotik. MARTA antipsychotika jsou smíšenými antagonisty/agonisty muskarinových receptorů s důsledkem zvýšeného uvolňování acetylcholinu, který příznivě ovlivňuje paměťovou složku kognitivní dysfunkce. Druhou odlišností od SDA preparátů je jejich antihistaminové působení, vedoucí k určité sedaci a zvýšení hmotnosti. Klinické studie prokázaly příznivé účinky MARTA na příznaky pozitivní, negativní, depresivní (s výjimkou zotepinu) a kognitivní; avšak pouze u klozapinu je doloženo spolehlivé ovlivnění plné farmakorezistence; u olanzapinu pak příznivé ovlivnění nemocných, kteří nereagovali dostatečně na jedno předchozí antipsychotikum. Z MARTA preparátů jsou první volbou olanzapin a případně quetiapin, druhou volbou zotepin pro zvýšenou prolaktinémii, epileptogenní působení a prodlužování QT intervalu, a teprve třetí volbou je klozapin (jen pro farmakorezistentní schizofrenie), neboť může působit hematotoxicky, epileptogenně a anticholinergně. Nevýhodou těchto preparátů je zvyšování hmotnosti, určitá sedace a nutnost monitorovat glukózový a lipidový metabolismus s možným (byť nízkým) rizikem provokace či zhoršení diabetu typu 2.

### **Antipsychotika 3. generace?**

Někteří autoři vyčlenili zvláštní skupinu pro látky, které nejsou plnými dopaminergními agonisty, nýbrž dualisty popř. parciálními antagonisty. Zatím jediným v klinické praxi zavedeným reprezentantem této „třetí“ generace antipsychotik je aripiprazol, který vykazuje charakteristiky atypických antipsychotik a má mimořádně dobrou snášenlivost a nízké riziko EPS. Aripiprazol je parciálním agonistou řady receptorů, které se na účinku antipsychotik podílejí (5-HT1A, 5-HT2C, D2, D3, D4 a i 5-HT2A). V terapeutických dávkách (15-30 mg) obsazuje 95% striatálních D2 receptorů a odečteme-li cca 30% intrinsickou agonistickou aktivitu, zůstává asi 65% blokáda činnosti D2 receptoru, což odpovídá optimálnímu terapeutickému oknu většiny antipsychotik. Parciální D2 agonismus aripiprazolu na úrovni tuberoinfundibulární dopaminergní projekce je zodpovědný za minimální výskyt elevace prolaktinu nebo dokonce i jeho snížení. Navíc antagonismus 5-HT2A receptorů umožňuje, aby se aripiprazol choval také jako 5-HT2A/D2 antagonist. Zajímavý je dlouhodobý vliv parciálních agonistů na dostupnost D2 receptorů. Agonisté D2 receptorů vedou k down-regulaci (internalizaci) D2 receptorů. Stačí-li 30 až 40% agonistické působení k internalizaci D2 receptorů (s dlouhodobým pozitivním léčebným efektem) je doposud otevřená otázka.

Parciální D2 agonistická aktivita se zdá být novým farmakodynamickým faktorem, který může zajistit vyšší bezpečnost i efektivitu léčebného ovlivnění schizofrenie a dalších psychóz. Klinická praxe zatím u aripiprazolu těží z jeho minimálního působení útlumu a zanedbatelného rizika obezity a diabetu II. typu coby nežádoucího účinku antipsychotické léčby.

U mnohých antipsychotik 2. generace (např. olanzapinu) se také prokázal příznivý účinek na neurogenezi a tedy na úbytek objemu šedé hmoty mozkové.

S využitím výukových textů Academia Medica Pragensis, jejichž autorem je prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.