

Jan Jaracz, Janusz Rybakowski

Właściwości farmakologiczne i kliniczne opipramolu w świetle nowych badań

Pharmacological and clinical properties of opipramol in the light of new studies

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

W pracy zaprezentowano wyniki nowszych badań poświęconych farmakologicznym i klinicznym właściwościom opipramolu. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że lek ten jest silnym liganem receptorów sigma-1 i sigma-2, przez co nasila przekąźnictwo w układzie dopaminergicznym i wywiera działanie anksjolityczne. Efekt ten potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach lęku. Przeprowadzone ostatnio badania kliniczne wykazały skuteczność opipramolu u chorych na zaburzenia lękowe uogólnione oraz zaburzenia somatyzacyjne. Lek jest dobrze tolerowany, nie powoduje efektów uzależnienia, co wskazuje, że stanowi on interesującą alternatywę dla benzodiazepin w leczeniu zaburzeń związanych ze stresem i zaburzeń pod postacią somatyczną.

Summary

In this review paper, new data regarding pharmacological and clinical properties of opipramol are presented. Results of animal studies suggest that this drug is a potent ligand of sigma-1 and sigma-2 receptors, resulting in increasing dopaminergic neurotransmission and in anxiolytic effects.

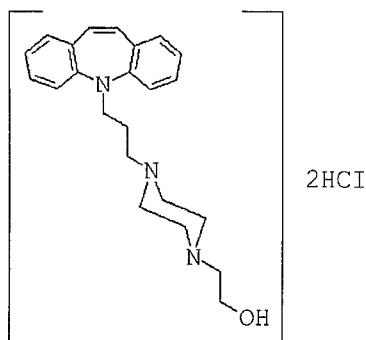
These effects were confirmed using animal models of anxiety. Two clinical studies demonstrated that opipramol is effective and safe in patients suffering from both generalized anxiety disorder (GAD) and somatoform disorders. The drug is well tolerated and does not cause withdrawal effects. Therefore, opipramol seems to be an interesting alternative for benzodiazepines in pharmacological treatment of some patients with stress related disorders and somatoform disorders.

Słowa kluczowe: opipramol, zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia somatyzacyjne

Key words: opipramol, generalized anxiety disorder, somatoform disorders

Struktura i farmakologiczne mechanizmy działania opipramolu

Opipramol (Insidon, Pramolan) jest związkiem chemicznym o budowie trójpierścieniowej, podobnej do klasycznych leków przeciwdepresyjnych amitryptyliny, imipraminy, oraz do karbamazepiny. W skład cząsteczki wchodzi także boczny podstawnik piperazynowy. Lek ten wprowadzony został do leczenia w latach 60. Trójpierścieniowa struktura chemiczna wydawała się wskazywać, że lek ten będzie wykazywał działanie przeciwdepresyjne związane z hamowaniem wychwytu do-neuronalnego serotoniny (5-HT) i/lub noradrenaliny (NA) (rycina 1).



Ryc. 1. Wzór strukturalny opipramolu

Przeprowadzone później badania wykazały, że w przypadku opipramolu działanie to jest słabe i występuje jedynie po zastosowaniu bardzo wysokich dawek. Opipramol nie wywiera także wpływu na gęstość receptorów adrenergicznych beta oraz receptorów 5-HT₂ w korze czolowej i hipokampie (Holoubek i in. 2003).

Badania *in vitro* potwierdziły natomiast, że lek ten blokuje receptory histaminowe (H₁>H₂), serotoninowe (5-HT₂), dopaminowe (D₂>D₁) oraz adrenergiczne alfa₁, a także w niewielkim stopniu receptory cholinergiczne (Bischoff i in. 1980, 1986, 1988, Bruining i Bischoff 1986). Na

tej podstawie opipramol zalicza się do leków o słabym działaniu przeciwdepresyjnym, co potwierdzają wieloletnie doświadczenia kliniczne (Pużyński 2003).

Blokowanie receptorów histaminowych jest prawdopodobnie odpowiedzialne za sedacyjne działanie leku, które występuje już po zastosowaniu niskich dawek leku. Wpływ opipramolu na receptory D₂ wydaje się być nieistotny klinicznie, nie obserwowano bowiem typowych działań pozapiramidowych, ani też zwiększenia poziomu prolaktyny po zastosowaniu terapeutycznych dawek leku. Podobnie blokowanie receptorów 5-HT₂ jest niewielkie i prawdopodobnie nie odgrywa roli w mechanizmie działania klinicznego leku. Blokowanie receptorów alfa₁ jest natomiast przyczyną takich działań niepożądanych opipramolu jak hipotonia ortostaticzna.

Na początku lat 90. wykazano, że opipramol jest silnym ligandem receptorów sigma-1 i sigma-2 (Mussacchio i in. 1989, Ferris i in. 1990), poprzez które wywiera wpływ na układ dopaminergiczny (Rao i in. 1990a) oraz receptory glutaminergiczne NMDA (Rao i in. 1990b). Dłuższe podawanie opipramolu prowadzi do istotnego obniżenia wrażliwości receptorów sigma-2, natomiast nie wywołuje down regulacji receptorów sigma-1. Przypuszcza się, że poprzez wpływ na receptory sigma opipramol nasila przewodnictwo dopaminergiczne, co mogłoby mieć związek z jego działaniem anksjolitycznym. (Holoubek i in. 2003)

Receptory sigma znajdują się we wszystkich strukturach mózgu oraz na limfocytach. Dotychczas nie znaleziono naturalnego liganda tych receptorów. Początkowo sądzono, że receptory sigma są miejscem uchwytu dla fencyklidyny, substancji psychoaktywnej o działaniu halucynogennym. Wiele neuroleptyków (haloperidol, perfenazyna, flufenazyna, klopentyksol, flupentyksol) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne nowej generacji (kwetiapina) cechuje powinowactwo do receptorów sigma. Spowodowało to zainteresowanie receptorami sigma jako potencjalnym miejscem wiązania substancji, które miałyby wywierać wpływ przeciwpsychotyczny. Niektóre ligandy receptorów sigma, jak na przykład igmezyzna, wykazują natomiast działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne. Choć znaczenie receptorów sigma nie zostało dokładnie poznane, sądzi się, że modulują one aktywność innych układów neuroprzekąźnikowych, głównie dopaminergicznego (Skusza i in. 1998) oraz glutaminergicznego (Debonnel i de Montigny 1996),

a także działają antagonistycznie wobec receptorów NMDA, które odgrywają rolę w mechanizmie depolaryzacji neuronu. (Wittemore i in. 1997). Ta ostatnia właściwość wskazywała, zdaniem niektórych autorów na możliwość protekcyjnego działania opipramolu w stosunku do neuronów podczas niedokrwienia mózgu (Rao i in. 1990a).

Farmakokinetyka opipramolu

Opipramol podany doustnie osiąga maksymalne stężenie po 3 godzinach, a jego okres półtrwania wynosi około 10 godzin. Wskazuje to, że lek należy podawać w dwóch lub trzech dawkach. U niektórych osób wartości te mogą się różnić, co uzależnione jest od aktywności izoenzymu CYP 2D6 cytochromu P450, przy udziale którego opipramol jest metabolizowany. Dotychczas zidentyfikowano 6 metabolitów opipramolu, spośród których głównym jest deshydroksyetyloopipramol. Metabolity te prawdopodobnie nie mają istotnego działania klinicznego (Nilsson i in. 1998). Przy zastosowaniu dawek terapeutycznych opipramolu jego stężenie w osoczu wynosi 50–200 ng/ml. Wartości powyżej 500 ng/ml wywołują objawy zatrucia lekiem. (Mayer i in. 1994) Spożycie opipramolu w celach samobójczych powodowało przy stężeniu powyżej 500 ng/ml utratę przytomności, pobudzenie, omamy oraz przejawy osłabienia wydolności mięśnia sercowego (Pedersen i in. 1982).

Opipramol w leczeniu zaburzeń lękowych

Badania na zwierzętach z zastosowaniem eksperymentalnych modeli lęku wykazały, że opipramol wykazuje podobne do benzodiazepin działanie przeciwlękowe (Gentsch 1998). Wyniki tych badań wskazały na możliwość zastosowania opipramolu w leczeniu zaburzeń lękowych.

Zaburzenia lękowe uogólnione (ang. *generalized anxiety disorder-GAD*) zostały po raz pierwszy uwzględnione w klasyfikacji amerykańskiej DSM-III. W klasyfikacji ICD-10 zakwalifikowano je w grupie innych zaburzeń lękowych (F41.1) W farmakoterapii GAD początkowo zalecano stosowanie benzodwiazepin (BDA), których skuteczność potwierdzono w kilku badaniach. Dane dotyczące skuteczności BDA, zdaniem niektórych, wskazywały na rolę receptorów GABA w patogenezie tych zaburzeń. Udowodniono także, że w leczeniu GAD skuteczny jest buspironu (Enkelmann i in. 1991, Gammans i in. 1992) oraz leki przeciwdepresyjne m.in. wenlafaksyna. (Derivan i in. 1998)

Niedawno opublikowano wyniki badań kontrolowanych z użyciem placebo, których celem było porównanie skuteczności opipramolu i alprazolamu u chorych na zaburzenia lękowe uogólnione (Moller i in. 2001). Do badań włączono 313 chorych, którzy metodą randomizacji zakwalifikowani zostali do grupy leczonej opipramolem w dawce 200 mg (n = 101), alprazolamem w dawce 2 mg

na dobę ($n = 105$) oraz placebo (placebo = 107). Leczenie kontynuowano przez 28 dni, później w ciągu trzech dni zmniejszono dawkę leku, a przez ostatnie cztery dni badania wszystkim chorym podawano placebo. Skuteczność leczenia oceniana w 28 dniu podawania leków przy pomocy skali lęku Hamiltona była istotnie większa w grupie chorych leczonych opipramolem ($p = 0,02$ opipramol vs. placebo) oraz alprazolamem ($p = 0,004$ alprazolam vs. placebo). Także ocena efektów leczenia z użyciem skali ogólnego wrażenia klinicznego (GGI) potwierdziła większą skuteczność opipramolu oraz alprazolamu w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wpływu obu leków na ciśnienie tętnicze krwi, czynność serca, zapis EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych. W czasie badania odnotowano 7 poważnych działań niepożądanych, z czego 5 uznano za objawy związane z odstawieniem leku w ostatnich dniach obserwacji. Poważne objawy niepożądane związane z odstawieniem leku stwierdzono u dwóch chorych, którzy otrzymywali placebo, dwóch leczonych alprazolamem oraz u jednego, któremu podawano opipramol. Konieczność wcześniejszego zakończenia badania w związku z wystąpieniem działań niepożądanych wystąpiła u 2 chorych z grupy leczonej opipramolem, 4 alprazolamem i 6 placebo. Nasilenie i ilość objawów somatycznych nie różniła się w badanych grupach za wyjątkiem zaburzeń snu, które były silniej wyrażone u chorych, którzy otrzymywali placebo.

Opipramol w leczeniu zaburzeń występujących pod postacią somatyczną

Zaburzenia występujące pod postacią somatyczną to kategoria diagnostyczna, która wprowadzona została po raz pierwszy do klasyfikacji DSM III. W klasyfikacji ICD-10 wyróżniono siedem podkategorii zaburzeń somatyzacyjnych w zależności od umiejscowienia dolegliwości oraz ich charakteru. Z rozróżnieniem tym wiąże się wybór sposobu leczenia farmakologicznego tych zaburzeń. Zastosowanie znalazły tu trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz neuroleptyki. Ważna rola w leczeniu zaburzeń somatyzacyjnych przypada też oddziaływaniom psychoterapeutycznym.

W 1999 roku Volz i wsp. opublikowali wyniki badań skuteczności opipramolu, kontrolowane z zastosowaniem placebo u chorych na zaburzenia somatyzacyjne. Do badań włączono metodą randomizacji 208 chorych (104 do grupy leczonej opipramolem i 104 placebo), u których rozpoznano zaburzenia somatyzacyjne (F45.0), zaburzenia występujące pod postacią somatyczną, niezróżnicowane (F45.1) oraz zaburzenia autonomiczne występujące pod postacią somatyczną (F45.3). Nasilenie objawów oceniano przy pomocy skali lęku Hamiltona (HAMA), uwzględniając oddzielnie nasilenie objawów somatycznych w poszczególnych pozycjach skali oraz objawów lęku. W czasie 42 dniowego okresu leczenia nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów somatycznych ocenianych za pomocą odpowiednich punktów skali HAMA, przy czym było ono istotnie większe w grupie osób, które leczone były opipramolem w porównaniu z chorymi,

którzy otrzymywali placebo ($p = 0,013$). Działania niepożądane wystąpiły w trakcie badania u 37% osób leczonych opipramolem i 38% placebo. Chorzy leczeni substancją aktywną najczęściej zgłaszali uczucie zmęczenia, oraz objawy ze strony układu kostno-mięśniowego. Podczas badania nie stwierdzono istotnych zaburzeń ciśnienia tętniczego krwi, tętna, oraz zmian w zapisie EKG. Za wyjątkiem jednego chorego leczonego opipramolem, u którego podwyższeniu uległa aktywność transaminaz i gamma glutamylotranspeptydazy, u pozostałych osób uczestniczących w badaniu wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w granicach normy. Trzy osoby z każdej grupy wyłączono z badania przed jego ukończeniem z powodu działań niepożądanych. Uzyskane wyniki wskazują, że opipramol jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu zaburzeń somatyzacyjnych.

Opipramol podawany w dawce 50–100 mg wieczorem przed planowanym następnym dniem zabiegiem operacyjnym wpływał korzystnie na jakość snu w grupie 48 kobiet, w porównaniu z pacjentkami, które otrzymywały placebo. Stwierdzono także zmniejszenie objawów niepokoju nazajutrz po podaniu leku w dawce 100 mg, co wydaje się efektem korzystnym i wskazuje, że opipramol może być zastosowany jako element premedykacji anestezyjologicznej (Gerlach i in. 2002).

Opipramol jest także przydatny w leczeniu chorych z bólami głowy typu napięciowego i migrenowego. Jego zastosowanie zapobiega nasilaniu się bólu podczas odstawiania leków przeciwbólowych i ergotaminy (Prusiński 1999).

Na początku lat 80-tych opublikowano wyniki kontrolowanych z użyciem placebo badań skuteczności opipramolu u 48 kobiet w okresie post menopauzalnym. Przy dłuższym stosowaniu opipramolu (>2 miesiące) częstość występowania uderzeń gorąca była istotnie mniejsza w grupie leczonej opipramolem w porównaniu z placebo. Obserwowano także zmniejszenie nasilenia objawów depresji w okresie 8 tygodniowej obserwacji (van Lith i in. 1983).

Podsumowanie

Opipramol został wprowadzony do lecznictwa w pierwszej połowie lat 60. W tym okresie poszukiwano substancji o budowie trójpierścieniowej podobnej do wcześniej wprowadzonych imipraminy i chlorpromazyny, które mogłyby rozszerzyć możliwości terapeutyczne. Jednak badania kliniczne nie pozwoliły na zakwalifikowanie opipramolu do grupy leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków ani leków anksjolitycznych, co doprowadziło do pojawienia się wątpliwości co do przydatności klinicznej tego leku. Mimo to z uwagi na działanie sedacyjne, opipramol był lekiem często stosowanym, głównie w praktyce ambulatoryjnej. Analiza sposobu leczenia farmakologicznego osób długotrwale niezdolnych do pracy wykazała, że w Polsce opipramol jest także stosowany u chorych hospitalizowanych z powodu depresji (Jaracz 2000).

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmu działania klinicznego opipramolu przyjąć można, że lek ten zajmuje pozycję pośrednią między lekami przeciwdepresyjnymi, a lekami anksjolitycznymi.

Opublikowane niedawno badania Möllera (2001) i Volza (2000) wskazują, że opipramol jest skuteczny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych oraz zaburzeń somatyzacyjnych. Podobna skuteczność leku w porównaniu z alprazolamem wydaje się wskazywać, że opipramol jest interesującą alternatywą w leczeniu farmakologicznym niektórych chorób zaliczanych wg klasyfikacji ICD-10 do zaburzeń nerwicowych związanych ze stresem i pod postacią somatyczną. Wyniki powyższych badań wykazały, że opipramol zastosowany u chorych z tymi zaburzeniami jest lekiem bezpiecznym i cechuje się łagodnym profilem działań niepożądanych. Nawet dłuższe stosowanie leku nie powoduje objawów uzależnienia, co wydaje się ważną cechą w sytuacji, gdy zachodzi konieczność długotrwałego leczenia farmakologicznego, a dostępność kwalifikowanej psychoterapii jest ograniczona.

Piśmiennictwo

1. Bruinink A., Bischoff S. Detection of dopamine receptors in homogenates of rat hippocampus and other brain areas. *Brain Res.* 1986, 29, 38678–83.
2. Bischoff S., Christen P. Vassout A. Blockade of hippocampal dopamine (DA) receptors: a tool for antipsychotics with low extrapyramidal side effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1988, 12, 4, 455–67.
3. Bischoff S., Heinrich M., Sonntag J.M., Krauss J. The D-1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 also interacts potently with brain serotonin (5-HT₂) receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1986, 129, 3, 367–70.
4. Debonnel G., de Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. *Life Sci.* 1996; 58, 9, 721–34.
5. Derivan A, Entsuah R, Haskins T, Rudolph R. Venlafaxine XR 214 Study Group: Double-blind, placebo-/comparator-controlled study of once daily venlafaxine XR and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998, 8 (Suppl): S26.
6. Enkelmann R, Gammans RE. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1991, 105:428.
7. Ferris D.F., Hirsch D.J., Brooks B.P., Snowman A.M., Snyder S.H. (3H)Opipramol labels a novel binding site and sigma receptors in rat brain membranes. *Mol. Pharmacol.* 1990, 39, 199–204. 8. Gammans R.E., Stringfellow J.C., Hvizdos A.J., Seidehamel R.J., Cohn J.B., Wilcox C.S., Fabre L.F., Pecknold J.C., Smith W.T., Rickels K. Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. *Neuropsychobiology* 1992, 25, 193.
9. Gentsch C. Opipramol in verhaltenspharmakologische Angst- und Depressionsmodellen. *Forsch. Neurol. Psychiatr.* 1998, 66, 17–20.
10. Gerlach K., Uhlig T., Plathof J., Klassen A., Stoll K.D., Schmucker P., Hueppe M. Effects of opipramol as an evening anaesthesiologic premedication. *Neuropsychobiology.* 2002, 46 (3): 161–6.
11. Haskins T, Rudolph R., Pallay A., Derivan A. For the Venlafaxine XR 210 Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine XR in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998, 8, (Suppl):S26, 1998.
12. Holoubek G., Muller W.E. Specific modulation of sigma binding sites by the anxiolytic drug opipramol. *J. Neural. Transm.* 2003, 110, 10, 1169–79.
13. Jaracz J. Analiza rozpoznań i leczenia farmakologicznego osób długotrwanie niezdolnych do pracy z powodu depresji. *Psychiatria Polska* 2000, 34, 551–60.

14. Meyer F.P. Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994 32, 2, 71–81.
15. Möller H.J., Volz H.P., Reimann I.W., Stoll K.D. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21, 1, 59–65.
16. Musacchio J.M., Klein M., Paturzo J.J. Effects of dextromethorphan site ligands and allosteric modifiers on the binding of (+)-[3H]3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)piperidine. *Mol. Pharmacol.* 1989, 35, 1, 1–5.
17. Nilsson 1998 Nilsson EB, Rimmel SM, Schmidt EK, Antonin KH, Bieck PR. Pharmakokinetik und relative Bioverfügbarkeit von Opipramol aus einem INSIDON-Dragee. *Fortschr Neurol. Psychiatr.* 1998 Dec, 66 Suppl 1: S13–6.
18. Pedersen O.L., Gram L.F., Kristensen C.B., Moller M., Thyssen P., Bjerre M., Kragh-Soerensen P., Klitgaard N.A., Sindrup E., Hole P., Brinklo M. Overdosage of antidepressants: clinical and pharmacokinetic aspects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982, 23, 6, 513–21.
19. Prusiński A. Polekowe bóle głowy „z odbicia”. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999, 32, 6, 31–7.
20. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne w: A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.) *Psychiatria t. 3. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003.*
21. Rao T.S., Cler J.A., Mick S.J., Dilworth V.M., Contreras P.C., Iyengar S., Wood P.L. Neurochemical characterization of dopaminergic effects of opipramol, a potent sigma receptor ligand, in vivo. *Neuropharmacology.* 1990b, 29, 12, 1191–7.
22. Rao T.S., Cler J.A., Mick S.J., Ragan D.M., Lanthorn T.H., Contreras P.C., Iyengar S., Wood P.L. Opipramol, a potent sigma ligand, is an anti-ischemic agent: neurochemical evidence for an interaction with the N-methyl-D-aspartate receptor complex in vivo by cerebellar cGMP measurements. *Neuropharmacology.* 1990a, 29, 12, 1199–204.
23. Skuza G., Gołombiowska K., Wedzony K. Effect of EMD 57445, the selective sigma receptor ligand, on the turnover and release of dopamine. *Pol. J. Pharmacol.* 1998, 50, 1, 61–4.
24. Skuza G., Rogoz Z., Sowińska H. Some central effects of opipramol given repeatedly. enhancement of the responses mediated by dopamine receptors *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1990, 42, 5, 425–31.
25. van Lith N.D., Motke J.C. Opipramol in the climacteric syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas.* 1983, 5, 1, 17–23.
26. Volz H.P., Moller H.J., Reimann I., Stoll K.D. Opipramol for the treatment of somatoform disorders results from a placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, 3, 211–7.
27. Whittemore E.R., Ilyin V.I., Woodward R.M. Antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors by sigma site ligands: potency, subtype-selectivity and mechanisms of inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 282, 1, 326–38.