

Małgorzata Rzewuska

Nowe i atypowe leki przeciwpsychotyczne

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Nowe, badane i wprowadzane do lecznictwa neuroleptyki są lekami o bardzo różnej budowie, właściwościach i działaniu. Tradycja sprawia, że neuroleptyki najczęściej klasyfikujemy na podstawie ich struktury chemicznej, chociaż działanie kliniczne, wywoływanie objawów niepożądanych, a często i profil powinowactwa receptorowego od niej nie zależą.

Najlepszą klasyfikacją leków byłyby taka, która opierałaby się na właściwościach działania klinicznego. Jednak ze względu na wiele trudnych do ujęcia w schemat efektów działania tych leków (np. sedatywne, przeciw-wytwórcze, aktywizujące) nie udało się jej stworzyć.

Podział neuroleptyków atypowych jest jeszcze trudniejszy. Już nawet wyodrębnienie neuroleptyku jako atypowego jest dyskusyjne, gdy wielu kryteriów atypowości nie spełnia większość nowych leków. Dotyczy to zwłaszcza cech, które charakteryzują różnice w działaniu klasycznych neuroleptyków i kłozapiny (np. brak wpływu na poziom prolaktyny czy wpływ na receptory układu serotonergicznego). Toteż za atypowe uważa się często neuroleptyki, które nie powodują nasilonych i częstych objawów pozapiramidowych. Leki te wykazują odmienne profile działania farmakologicznego, są to zarówno leki będące selektywnymi antagonistami dopaminergicznymi D_2 (jak sulpiryd), antagonistami receptorów D_2 , $5HT_2$, α_1 (jak risperidon, ziprasidon i sertindol), jak i wielu innych receptorów (jak np. kłozapina, olanzapina i serokwel). Poszczególne atypowe neuroleptyki mogą powodować (za wyjątkiem małego ryzyka wywoływania objawów pozapiramidowych) zupełnie odmienne działania i objawy niepożądane, jak np. poszerzenie zespołu QRS (sertyndol), obniżenie poziomu kwasu moczowego we krwi (zotepina), spadek masy ciała (serokwel), anemię aplastyczną (remoksypryd), drgawki i agranulocytozę (kłozapina).

Trudno do atypowych zaliczać tylko nowe leki neuroleptyczne, gdyż niektóre od lat 60. stosowane leki (jak np. lewopromazyna czy chloroprotyksen) spełniają warunki będące podstawą wydzielenia leków jako atypowych (np. silne działanie antyserotonergiczne, słabe działanie pozapiramidowe). Na podstawie powinowactwa do receptorów, wielkości dawek i objawów niepożądanych można by neuroleptyki uporządkować w kilka grup (Peacock i Gerlach) (tabela 1 i 2).

Tabela 1. Profil działania receptorowego i klinicznego neuroleptyków

Lek	D ₁	D ₂	5HT ₂	alfa ₁	M ₁	H ₁
Tiotyksen	+++	+++++	++	++	(+)	+++
Haloperidol	++	+++++	++	+	-	+++
Pimozyd	-	+++++	+	(+)	++	-
Penfluridol	+	+++++	+	+	-	-
Risperidon	++	+++++	+++++	+++++	-	+++++
Fluspirylen	+	+++++	+++	+	-	-
Flufenazyna	+	+++++	++	+	(+)	(+)
Flupentyksol	+++	+++++	++	++	-	-
Perfenazyna	-	+++	++	++	-	++
Trifluoperazyna	+	+++	+	+++	+	?
Tioproperazyna	+	+++	+	+++	+	?
Zuklopentyksol	++	+++	+++	+++	+	+
Tiorydazyna	++	+++	++	++	++	++
Pipotiazyna	+	+++	+	++	-	-
Lewomepromazyna	(+)	+++	+++++	++	++	+
Chloropromazyna	+	+++	++	+++	(+)	+++
Perazyna	+	++	++	++	++	+
Chlorprotiksen	+	+++	+++	+++	++	-
Promazyna	+	+	++	+++	+	(+)
Klozapina	++	++	+++	+++	+++++	+++
Sulpiryd	(+)	+++++	(+)	+	-	-

W tabeli leków neuroleptycznych (tab. 1) maleje w kierunku od góry do dołu siła powinowactwa do receptorów dopaminergicznych D₂, wywoływanie objawów pozapiramidowych i spada siła działania przeciwpsychotycznego (wyrażona wysokością dawek dobowych).

Ze skutecznością przeciwpsychotyczną neuroleptyków koreluje zdolność do hamowania stereotypii występujących po amfetaminie u szczurów.

W modelu zwierzęcym atypowość leku przeciwpsychotycznego oznacza, że jest to środek, dla którego istnieje możliwość rozróżnienia dawek, które spełniają kryteria w pomiarach farmakologicznych w „modelu psychozy” u szczurów (np. wpływu na pobudzenie indukowane przez podanie agonisty receptorów dopaminergicznych), od tych, które powodują objawy pozapiramidowe (np. katalepsję u szczurów i dystonie u małp) (Ögren 1996, Casey 1992).

Duże zainteresowanie atypowymi neuroleptykami wynika nie tylko z ograniczeń stosowania starszych leków (związanych z występowaniem objawów pozapiramidowych lub innych objawów niepożądanych), ale i z braku oczekiwanych efektów leczenia neuroleptykami. Dobry wynik leczenia w ciągu 4–6 tygodni stosowania neuroleptyków można uzyskać (w zależności od populacji chorych) u 30–70% chorych, przy czym najlepsze wyniki uzyskuje się u chorych młodych, we wczesnym okresie schizofrenii. W sytuacji, w której efekt leczenia jest niedostateczny, działaniem standardowym (Arana i in. 1986, Goldberg 1985, Gerlach i Casey 1994, Kane i in. 1994) jest zmiana na lek

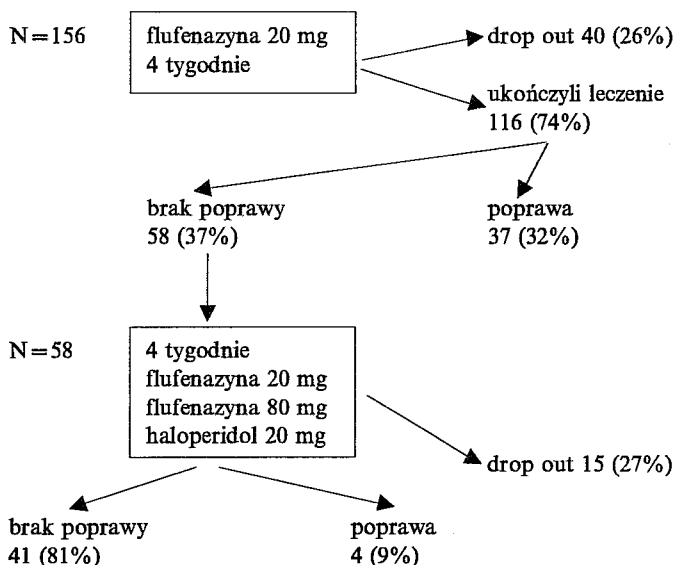
Tabela 2. Profil działania receptorowego i klinicznego neuroleptyków

Lek	przeciw- psychotyczne	antyaautystyczne	aktywizujące	uspokajające	przeciw- depresyjne	pozapiramidowe	autonomiczne
Tiotyksen	++ +	+++ +	+++ +	++ +	-	++ +	+ +
Haloperidol	++ +	+ +	-	++ +	-	+++ +	+ +
Pimozyd	+ +	+++ +	+++ +	-	-	++ +	+ +
Penfluridol	++ +	+++ +	+++ +	++ +	-	++ +	+ +
Risperidon	+ + +	+++ +	+++ +	++ +	-	+++ +	+ +
Fluspirylen	++ +	+++ +	+++ +	++ +	-	+++ +	+ +
Flufenazyna	+++ +	+ +	+++ +	++ +	(+)	+++ +	+ +
Flupentiksol	+ +	+++ +	+++ +	-	+	+++ +	+ +
Perfenazyna	+++ +	+++ +	+++ +	++ +	-	+++ +	+ +
Trifluoperazyna	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	-	+++ +	+ +
Tioperperazyna	+++ +	+++ +	-	+++ +	-	+++ +	+ +
Zuklopentyksol	+++ +	+++ +	-	+++ +	(+)	+++ +	+ +
Tiorydazyna	+ +	+ +	-	+++ +	++ +	+++ +	+ +
Pipotiazyna	+ +	+++ +	+++ +	-	++ +	+++ +	+ +
Lewomepromazyna	+ + +	-	-	+++ +	-	+++ +	+ +
Chloropromazyna	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	-	+++ +	+ +
Perazyna	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	-	+++ +	+ +
Chlorprotiksen	+ +	+ +	-	+++ +	++ +	+++ +	+ +
Promazyna	+ +	+ +	-	+++ +	-	+++ +	+ +
Klozapina	+++ +	+++ +	-	+++ +	-	(+) +	+ +
Sulpiryd	+++ +	+++ +	+++ +	-	+	+++ +	-

z innej grupy chemicznej, bądź znaczne zwiększenie dawki dobowej, wreszcie leczenie kombinowane (dołączenie innego neuroleptyku, benzodiazepin, litu lub leku przeciwpadaczkowego). Wiele badań wykazało, że stosowanie większych dawek (np. 30–100 mg haloperydolu lub flufenazyny) lub bardzo dużych (przekraczających np. 100 mg tych leków) dawek może przynieść efekt tylko u niektórych chorych, ale zawsze ze stosowaniem dużych dawek wiąże się większe ryzyko wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych i powikłań (włącznie ze śmiercią pacjenta) (McEvoy i in. 1991).

Niewiele badań poświęcono efektowi zmiany leku, stąd też wiedza o nim nie jest wielka. Wykazano jednak, że często przedłużenie okresu leczenia, nawet bez zmiany leku, może przynieść poprawę lub ustąpienie objawów. Do nielicznych badań dostarczających danych o wyniku leczenia po zastosowaniu drugiego neuroleptyku (ryc. 1) należy praca Kinona i wsp. (1993). U 156 chorych z ostrą schizofrenią przez miesiąc stosowano 20 mg flufenazyny dziennie. Leczenie to ukończyło 116 pacjentów, z których u 32% uzyskano pełną poprawę. U 58 chorych, u których leczenie nie przyniosło ustąpienia objawów w podwójnie ślepej próbie podjęto stosowanie 20 mg flufenazyny, 80 mg flufenazyny lub 20 mg haloperydolu przez dalsze 4 tygodnie. Cały okres badania przeszło 45 chorych, ale tylko u 9% z nich uzyskano poprawę. Nie stwierdzono cech, które mogłyby wskazywać (włącznie z rodzajem leku i dawką) na to, że dłuższe leczenie może przynieść poprawę.

W innym badaniu (Shalev i wsp. 1993) porównywano efekt stosowania haloperydolu, chloropromazyny i perfenazyny (tab. 3). Jako kryterium poprawy przyjęto 30% redukcję nasilenia objawów w BPRS i uzyskanie poprawy umożliwiającej wypis. 60 chorych brało leki przez miesiąc. Stosowano w ciągu



Ryc. 1. Leczenie nawrotu schizofrenii – efekt zmiany leku (Kinon i in. 1993)

doby przeciętnie 27–30 mg haloperydolu, 350–380 mg chloropromazyny lub 36–47 mg perfenazyny. Uzyskano poprawę u 95%. Tylko u 3 z 60 chorych po stosowaniu 3 leków nie uzyskano poprawy. Po 1 leku poprawa wystąpiła u 67%, podczas stosowania 2 leków – u 55% i u 67% po 3 lekach. Nie stwierdzono różnic efektywności poszczególnych neuroleptyków. Powiązanie uzyskanego w badaniu wysokiego odsetka popraw, co prawda częściowych, z doбором leków możliwe jest tylko w rozważaniu teoretycznym.

Tabela 3. Wynik leczenia jednym, dwoma i trzema neuroleptykami (Shalev i in. 1993)

liczba chorych	leczenie	poprawa		brak poprawy
		N	%	
N=60	1 neuroleptyk	40	67%	60%
N=20	2 leki	11	55%	33%
N=9	3 leki	6	67%	25%
razem		57	95%	5%

Badania nieskuteczności neuroleptyków najczęściej są prowadzone u chorych ze schizofrenią definiowaną jako lekooporna. Dotyczy to psychoz, w których pomimo kolejnego stosowania dwóch, czy trzech leków i innych metod leczenia nie doszło do ustąpienia objawów (pozytywnych, negatywnych, zachowań autoagresywnych lub agresywnych). Niektórzy autorzy (Kane 1996) wyróżniają jako inną formę lekooporności – występowanie zaostrzenia psychotycznego pomimo stosowania (odpowiednich dawek) leczenia podtrzymującego. Jest to jednak raczej niesłuszne, dowodzi objawowego charakteru działania neuroleptyków, a więc świadczy o niewrażliwości procesu chorobowego na leki. Także najczęściej z chorobą związany jest kolejny czynnik utrudniający leczenie – brak współpracy chorego z leczącym, przedwczesna rezygnacja z leczenia.

Inną grupę czynników stanowią te, które przynajmniej częściowo wynikają z działania leków. Należą do nich objawy niepożądane ograniczające możliwości farmakoterapii: zarówno fizyczne (pozapiramidowe, autonomiczne), jak i psychiczne (depresja, natręctwa).

Wymienić należy także, coraz częściej opisywane jako czynnik utrudniający uzyskanie poprawy, występowanie u chorych na schizofrenię uzależnienia od alkoholu i leków.

Związek pomiędzy powstawaniem wymienionych powyżej trudności a stosowaniem różnych leków lub ich grup jest ciągle niedokładnie poznany.

Nowe badania nie potwierdzają słuszności nawet ogólnie przyjętych podrecznikowych ustaleń. Dotyczy to na przykład danych o skuteczności neuroleptyków w stosunku do objawów wytwórczych. Z badań przeprowadzonych w latach 60. (Cole i in. 1966) wynikało, że neuroleptyki znoszą objawy psychozy u 70% leczonych. Nowsze badania (m.in. van Putten i in. 1990, Rifkin i in. 1991, Kinon i in. 1993) wynika, że poprawa występuje tylko u około połowy chorych przyjmujących neuroleptyki. Różnice te wiązano

z przyjmowaniem zawężonych kryteriów rozpoznawania schizofrenii i z ograniczeniem grup badanych do chorych hospitalizowanych, wśród których wzrósł odsetek najciężej chorych, z dłuższymi zaostrzeniami.

Przeprowadzono kilka badań zmierzających do charakterystyki chorych, u których leczenie nie powiodło się. Ich wyniki potwierdziły dane o dużym odsetku braku poprawy po leczeniu. I tak np. Juarez-Reyer (1995) oceniał 293 pacjentów leczonych szpitalnie w 1991 r. U 43% chorych nie uzyskano poprawy po dwóch kolejnych kuracjach neuroleptykami stosowanymi w dawkach będących ekwiwalentem co najmniej 600 mg chloropromazyny.

Kryteria niewrażliwości na neuroleptyki wśród 1300 chorych hospitalizowanych (Essoch i in. 1996) spełniło 60% badanych.

Wykazano, że wśród chorych bardzo długo hospitalizowanych (Kane i in. 1988), a także u leczonych ambulatoryjnie bez poprawy (Kane i in. 1995, Breier i in. 1994) przeważają pacjenci z nasilonymi objawami ubytkowymi, częściej niż zazwyczaj stwierdzano w tej grupie nieprzystosowanie społeczne przed chorobą i nieprawidłowe wyniki badania mózgu (Kane 1996).

W celu rejestracji wrażliwości na leki powstało wiele skal., m.in.:

Skala oceny wrażliwości na leczenie i lekooporności w schizofrenii (Brenner i in. 1990).

1. remisja kliniczna

Szybka (tzn. w ciągu 6 tyg. leczenia) i istotna reakcja na neuroleptyk, choć chory często ujawnia anhedonię lub inne objawy negatywne.

CGI: bez objawów, norma

objawy w BPRS < 2

Zdolny do samodzielnego funkcjonowania.

2. częściowa remisja

Szybka redukcja objawów, nie nasilone objawy rezydualne.

CGI = 2, punkty skali BPRS nasilone najwyżej > 3. Zdolny do samodzielnego życia i tylko niekiedy wymaga przejściowo stymulacji lub pomocy w aktywności społecznej.

3. częściowa oporność

Niepełna i powolna redukcja objawów, rezydualne objawy negatywne i pozytywne wpływające na 2 lub więcej dziedzin życia osobistego lub społecznego, wymagające okresowego doгляdu.

CGI = 3

w BPRS objawy > 4

4. średnio nasiloną oporność

Częściowa poprawa niektórych objawów, ale utrzymuje się ich wpływ na co najmniej 4 lub więcej dziedzin funkcjonowania, co wymaga częstej interwencji. nasilenie objawów w CGI > 4

nasilenie objawów psychotycznych w BPRS=4, globalna ocena w BPRS >45 (w wersji 18-punktowej) lub co najmniej 60 (w skali 24-punktowej)

Oceny lekooporności bardziej nasilonej (5 lub wyższa) dotyczyć mogą wyłącznie chorych, u których objawy utrzymują się co najmniej przez 2 lata od pierwszego leczenia szpitalnego.

5. nieznaczna wrażliwość

Zmniejszenie nasilenia niektórych objawów, ale utrzymujące się objawy wpływają na co najmniej 6 dziedzin aktywności i dostosowania wymagające częstych interwencji.

CGI=5 (nasilona choroba)

w skali BPRS jeden z objawów = 5, lub co najmniej trzy są w nasileniu = 4, globalna ocena co najmniej równa 50 (w skali 18-punktowej) lub 67 (w skali 24-punktowej)

6. oporność

Nieznaczna lub wątpliwa redukcja nasilonych objawów, trwale utrzymywanie się objawów negatywnych i pozytywnych, znaczne upośledzenie wszystkich dziedzin funkcjonowania osobistego i społecznego.

CGI=6,

w BPRS co najmniej 1 objaw pozytywny = 6 lub 2 > 5, nasilenie większości objawów większe niż w punkcie 5.

7. najcięższa oporność

Brak poprawy, znaczne nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych, a także bezradność, zachowania agresywne (zagrożające) lub znacznie zaburzone. Poważne upośledzenie funkcjonowania w każdej dziedzinie życia, wymaga stałej opieki.

CGI=7,

w BPRS co najmniej jeden objaw skrajnie nasilony =7, globalna ocena w BPRS wyższa niż w punkcie 5

Skala zamieszczona powyżej jest uważana za jedną z najlepszych. Jeśli przyjrzymy się jej dokładniej, to możemy dostrzec, że ocenia ona nie tyle efekty stosowania leków, co stopnie nasilenia zaburzeń w schizofreniach w oparciu o skalę BPRS i CGI.

Skuteczności klozapiny określanej w schizofreniach lekoopornych na ponad 70% (Terkelsen i Grosser 1990) nie powierzono w leczeniu chorych z nasilonymi objawami ubytkowymi (Breier i in. 1994).

Pogląd, że atypowe neuroleptyki: klozapina i risperidon działają w schizofreniach skuteczniej niż chloropromazyna (Kane i in. 1988, Marder i Meibach 1994) prawdopodobnie także nie dotyczy grupy chorych z nasilonymi objawami ubytkowymi.

„Atypowe” działanie kliniczne leków przeciwpsychotycznych wpłynęło na rozwój badań farmakologicznych, przede wszystkim zmierzających do wyodrębnienia charakterystycznych pozwalających na klasyfikację leków działań receptorowych.

W wyniku tych badań wykazano szereg cech, które mogą mieć wpływ na odmienne, „atypowe” działanie kliniczne. Należą do nich (Ögren 1996):

- działanie na receptory muskarynowe i dopaminergiczne D_2
- działanie na receptory $5HT_2$ i D_2
- równoważność powinowactwa do receptorów D_1 i D_2
- wybiórcze działanie na podtyp receptora D_2 , np. na $D_{3/4}$ lub D_4
- wybiórcze działanie na receptory dopaminergiczne w układzie mezolimbiczno-mezokortykalnym.

Cechy te wiązane są ze szczególnym działaniem klinicznym. Wykazano, że silniejsze blokowanie receptorów serotoninowych i muskarynowych zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych (Casey 1989).

Leki silnie działające (takie jak flufenazyna, haloperidol i in.) wywołują działania związane z blokowaniem receptorów adrenergicznych, histaminowych i muskarynowych rzadziej, niż leki o słabszej sile neuroleptycznej (Peacock i Gerlach 1996).

Silne powinowactwo zarówno do receptorów dopaminergicznych D_1 , jak i D_2 wiązane jest z wpływem przeciwpsychotycznym i słabym działaniem pozapiramidowym. Blokowanie receptorów D_3 i D_4 prawdopodobnie wiąże się z działaniem przeciwpsychotycznym i nie wywołuje objawów pozapiramidowych (Naber i in. 1989).

Zainteresowanie znaczeniem antagonistycznego działania neuroleptyków w stosunku do receptorów serotoninergicznych wynika z faktu, że zarówno wiele klasycznych neuroleptyków (jak np. chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, pimozyd, tiotyksen, loksapina), jak i atypowych (risperidon, melperon, olanzapina, ziprasidon i R 795998) są antagonistami receptorów $5HT_2$ (Nyberg i in. 1993).

Wielu autorów wiąże antagonizm serotoninergiczny z wyrównywaniem dysfunkcji powodującej nieomogę kory przedczołowej uważaną hipotetycznie za mechanizm powstawania objawów negatywnych (Carpenter 1995, Breier 1995, Svensson i Tung 1989, Wolkin i in. 1992, Opler 1994). Za tą koncepcją przemawia, opisana po dołączeniu do neuroleptyku antagonisty serotoniny – ritanseryny, redukcja nasilenia objawów negatywnych dysforii i objawów pozapiramidowych (Bersani i in. 1989, Wiesel i in. 1994, Duinkerke i in. 1993, Minchin i Csenansky 1996).

Inny lek, podobnie działający – setoperon rzadko powoduje objawy pozapiramidowe i korzystnie wpływa zarówno na pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenii (Coulemans i in. 1985).

Niektóre leki przeciwpsychotyczne wykazują powinowactwo do receptorów $5HT_3$ (loksapina, klozapina), ale wybiórczy antagonizm w stosunku do tych receptorów (jak np. w przypadku zakoprydu) zdaje się nie wiązać z działaniem przeciwpsychotycznym (Newcomer i in. 1992). Wybiórcze działanie na

receptory dopaminergiczne w układzie mezolimbiczno-mezokortykałnym jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych, ale także z zaburzeniami transmisji dopaminergicznej w drogach mezokortykałnych związane jest wystąpienie objawów negatywnych (Davis i in. 1991). Przeprowadzone próby stosowania antagonistów i prekursorów lub inhibitorów wychwytu dopaminy sugerują możliwość uzyskania poprawy w zakresie objawów także i negatywnych; stosowanie tych leków nie powodowało zaostrożenia, lecz ustępowanie objawów wytwórczych. W toku badań klinicznych są: terguryd, roksyndol, OPC-4392, SND-919.

Kombinacja neuroleptyków z agonistami dopaminy jest badana od lat. Wykazano, że u niektórych chorych na schizofrenię dołączenie amfetaminy powoduje poprawę aktywności, nastroju i koncentracji (Cesarec i Nyman 1985). Także wykazano, że dołączenie lewo-dopa do neuroleptyków przynosi poprawę w zakresie objawów negatywnych (Ogura i in. 1976).

Podsumowanie badań klinicznych zmierzających do weryfikacji hipotez działania przeciwpsychotycznego wyznaczyło wiele kierunków poszukiwań. Dotyczą one leków działających na receptory i wykazujących (Ögren 1996, Meltzer i Ranjan 1996):

1. antagonizm w stosunku do receptorów D_1

SCH 23390

SCH 39166

NNC 756

NNC 687

2. antagonizm w stosunku do receptorów D_2 i D_3

D_2 D_3

amisulpryd

sulpiryd

nafedrofurzyd

raklopryd

UH 232

3. częściowi antagoniści receptorów dopaminergicznych

BHT – 920

DD 118717 E

CGS 15873A

OPC 4392

MAR 327

SND 208

SND 911

SND 919

U 66444 B

terguryd

talipeksol (BHT 920)

roksyndol (EMD 49990)

pramipeksol (SDN 929)

4. antagonizm w stosunku do receptorów serotoninerdycznych (5-HT)

5-HT_{2A}: ritanseryna, MDL 100 907, ICI 169369

5-HT_{1A}: buspiron, ipsapiron

5-HT₃: ondansetron, zakopryd

5. duże powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych i dopaminergicznych
risperidon, serokwel

5-HT₂, D₂ i alfa₁:
sertyndol, amperozyd

wielu receptorów:

klozapina, sawoksepina, olanzapina, HP 873, R 79598, SM 9018,
ziprasidon, fluperlapina, tiosperon, zotepina

6. działające antagonistycznie lub agonistycznie w stosunku do innych, niż dopaminergiczne, receptorów i o innych mechanizmach
– antagoniści receptorów:

sigma:

rimkazol, DUP 734, BMY 13980, remoksypryd, cinuperon, umespiron.

glutaminergicznych:
glicyna, milacemid

CCK:

LY 262691, cerulina

Obecnie badane są pod kątem działania przeciwpsychotycznego leki z grupy wykazującej antagonizm w stosunku do receptorów dopaminergicznych i serotoninergetycznych 5HT₂. Wszystkie nowe neuroleptyki, zwane atypowymi powodują mniej niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Jedynym, bardzo dobrze poznanym lekiem atypowym jest klozapina. Z wyjątkiem kilku kazuistycznych, nie obserwowano podczas stosowania klozapiny dystonii ani późnych dyskinez. Drżenia i spowolnienie zdarzają się częściej, natomiast dane o występowaniu akatyzy są bardzo sprzeczne, jest obserwowana u 0–40% leczonych.

Nawet uwzględniając najczęstsze stwierdzone występowanie akatyzy podczas stosowania klozapiny, należy uważać, że lek ten dużo rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powoduje objawy pozapiramidowe.

Wykazano także, że klozapina jest skuteczniejsza niż klasyczne neuroleptyki u chorych z późnymi dyskinezami (Casey 1989). Wiele prac wskazywało na to, że klozapina działa u niektórych chorych skuteczniej przeciwpsychotycznie niż klasyczne neuroleptyki (Lindström 1988, Meltzer i Luchins 1984, Kuha i Miettinen 1986). Kane i in. w 1988 roku wykazali w ślepej próbie, że u chorych z objawami niewrażliwymi na neuroleptyki (grupa liczyła 300 pacjentów) sześciotygodniowe leczenie klozapiną (900 mg/24h) przyniosło poprawę u 30%, podczas gdy po stosowaniu chlorpromazyny (1 800 mg/24h) poprawę stwierdzono u 4% leczonych. Wynik ten stanowił podstawę do uznania klozapiny przez FDA za lek skuteczny w schizofreniach lekoopornych.

Do końca 1994 r. stosowano ją w USA u ponad 100 000 osób, z których 60 000 przyjmowało lek przez ponad pół roku. Wiele późniejszych do-

niesień potwierdziło skuteczność leku w schizofreniach lekoopornych u około 1/3–1/2 chorych. Poprawa dotyczy zarówno objawów pozytywnych, myślenia, nastroju, jak i wtórnych (wynikających z innych objawów) objawów negatywnych. Badano także wiele czynników w celu ustalenia, które z nich wiążą się z korzystnym wynikiem leczenia klozapiną. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Wśród czynników korelujących z poprawą po leczeniu klozapiną stwierdzano:

- późny wiek zachorowania i wyraźne zmniejszenie się objawów parkinsonowskich (Pickar i in. 1992),
- przyrost masy ciała (Lambert i in. 1992),
- płeć żeńska, krótszy czas trwania choroby, obecność późnych dyskinez (Meltzer i Ranjan 1996),
- stężenie klozapiny we krwi $> 350 \mu\text{g/ml}$ (Miller i in. 1994, Potkin i in. 1994, Lieberman i in. 1994),
- większa amplituda rytmu eeg z okolic czołowych i skroniowych (Small i in. 1987),
- niższy poziom stężenia kwasu homowanilinowego (Pickar i in. 1992) podczas leczenia klozapiną oraz stosunku stężeń kwasu homowanilinowego do 5-hydroksyindoloocetowego w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Lekiem przeciwpsychotycznym o atypowym działaniu, dość dobrze już poznanym klinicznie, jest stosowany w lecznictwie od 1994 roku risperidon. Wyniki dwóch dużych badań klinicznych wskazywały na to, że podczas stosowania tego leku w dawce dobowej w wysokości 4–8 mg, objawy pozapiramidowe występowały nie częściej niż po podawaniu placebo, i znacznie rzadziej niż u chorych otrzymujących haloperidol. Jednak jeśli risperidon jest stosowany w większej dawce dobowej to ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych wzrasta, występują one wówczas podobnie często, jak po haloperidolu.

Nowsze oceny leczenia risperidonom chorych pierwszorazowych wskazują na wyższe, niż wynikało z poprzednich badań, ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych (obserwowano je u 60% leczonych), jednak było ono mniejsze niż w grupie kontrolnej u chorych otrzymujących haloperidol.

Badania poświęcone skuteczności risperidonu w schizofreniach lekoopornych wskazują na to, że u części chorych uzyskano poprawę.

Poprawę Lindenmayer i in. (1995) obserwowali u 27% leczonych, Bondolfi i in. (1995) stwierdzili podobny wynik leczenia klozapiną i risperidonom.

Nie udało się dotychczas ustalić czynników, które korelowałyby z dobrym wynikiem stosowania risperidonu, jednak wydaje się, że sukces można uzyskać także u chorych, u których leczenie klozapiną nie przyniosło poprawy. Nie zawsze natomiast dobry wynik leczenia klozapiną można podtrzymać po podstawieniu risperidonu. Ponadto stosowanie risperidonu po szybkim odstawieniu klozapiny nie znosi pogorszenia związanego z jej odstawieniem (Mendelowitz i Lieberman 1995).

Badania prowadzone w trzeciej fazie poświęcone innym atypowym lekom, takim jak olanzapina, kwetiapina (serokwel), sertyndol i ziprasidon wykazały,

że podczas stosowania tych leków także rzadziej pojawiają się objawy pozapiramidowe. Częstość ich występowania została oceniona jako podobna do pojawiania się ich podczas stosowania placebo.

Wyniki badań nowych leków, nawet jeśli wskazują one na rzadkie pojawianie się towarzyszących leczeniu zaburzeń neurologicznych, należy jednak przyjmować ostrożnie z kilku powodów. Po pierwsze do badania III fazy są włączani przeważnie chorzy w wieku 30–40 lat, z długim stażem chorobowym, licznymi przebytymi kuracjami neuroleptykami. Chorzy ci z reguły są mniej podatni na występowanie ostrych objawów pozapiramidowych, niż pacjenci młodzi i dotychczas nie leczeni. Na tę różnicę właśnie wskazuje doświadczenie z risperidonem.

Po drugie, wnioski wynikają z porównywania częstości pojawiania się objawów niepożądanych powodowanych atypowym neuroleptykiem oraz placebo, co nie oznacza, że one w ogóle nie występują.

Poza objawami pozapiramidowymi mogą pojawiać się podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych inne zaburzenia świadczące o wpływie leków na o.u.n. Za wyjątkiem poznanych już leków (klozapiny i risperidonu) dane o występowaniu objawów niepożądanych czerpane są z opisów kazuistycznych oraz z zestawień wyników różnych, zwykle stosowanych do oceny klasycznych neuroleptyków skal objawów ubocznych. Najczęstszymi opisywanymi objawami towarzyszącymi stosowaniu leków atypowych są zawroty głowy, nadmierna sedacja, senność i ospałość. Podawane są więc objawy, a nie ich przyczyny (działanie sedatywne? ortostatyczne spadki ciśnienia krwi?).

Publikowane wyniki ocen tych leków wskazują na to, że działają one podobnie do klasycznych słabych neuroleptyków. Opisano także pojedyncze przypadki wystąpienia psychoz z zaburzeniami świadomości i napadów drgawkowych, objawy te pojawiały się podczas stosowania większych dawek bądź po przedawkowaniu. Nakazuje to szczególną ostrożność w stosowaniu tych leków i w zwiększaniu dawek u pacjentów w starszym wieku.

Stosowanie klasycznych neuroleptyków będących antagonistami dopaminergicznymi powoduje wzrost wydalania prolaktyny. W odniesieniu do klozapiny i kwetiapiny wykazano, że nie powodują one długotrwałego ani nasilonego wzrostu stężenia prolaktyny. Nie opisano też dotychczas wystąpienia podczas stosowania tych leków związanych ze wzrostem stężenia prolaktyny – mlekotoku ani ginekomastii.

Podczas stosowania atypowych neuroleptyków opisano objawy związane z działaniem antycholinergicznym, takie jak np. zaparcia, zaburzenia rytmu. Często pojawia się ślinotok.

Spośród leków atypowych najsilniejsze działanie antycholinergiczne wywiera olanzapina. Lek ten także może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia krwi.

Często w raportach z badań atypowych leków przeciwpsychotycznych donoszono o tachykardii, chociaż rzadko opisywano wystąpienie zaburzeń w ekg.

Z dotychczasowego doświadczenia wynika, że zastosowanie risperidonu po nagłym odstawieniu klozapiny nie zapobiega wystąpieniu dramatycznych

zaostrzeń psychotycznych. Objawy te są związane z silnym działaniem cholinolitycznym klozapiny i klasyfikowane jako reakcje odstawiennne. Jest więc prawdopodobne, że olanzapina wykazująca podobny profil działania receptorowego do klozapiny będzie przydatna w sytuacji, gdy zajdzie potrzeba odstawienia klozapiny. Jednak dotychczas dysponujemy danymi klinicznymi, które pozwalają na ocenę działania klinicznego jedynie risperidonu. Dane o innych nowych lekach przeciwpsychotycznych są jeszcze niepełne i nie oceniono działania tych leków w szczególnych sytuacjach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Andreasen N., Rezaei K., Alliger R., Swayze V.W.: Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and patients with chronic schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*. 1992, 49, 943-958.
- Arana G.W., Ornstein M.L., Kanter F., Friedman H.L., Greenblatt D.J., Shader R.I.: The use of benzodiazepines for psychotic disorders: a literature review and preliminary clinical findings. *Psychopharmacol.Bull.*, 1986, 22, 78-86.
- Bersani G., Crispini A., Marini S., Pasuini A.: Neuroleptic-induced extrapyramidal side effect: clinical perspectives with ritanserin, a new selective 5-HT₂ receptor blocking agent. *Current Therapeutic Research*. 1989, 40, 492-499.
- Bondolfi G., Baumann P., Patris M., May J.P., Billeter U., Dufour H., de Smedt G., Lemmens P.: Abstract presented at the 8th ECNP Congress, Venice, Italy, October 1995.
- Breier A.: Serotonin, schizophrenia, and antipsychotic drug action. *Schizophrenia Research*, 1995, 14, 187-202.
- Breier A., Buchman R.W., Kirkpatrick B., Davis O.R., Irish D., Summerfelt A., Carpenter W.T.: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 1994, 151, 20-26.
- Brenner H.D., Dencker S.J., Goldstein M., i in.: Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1990, 16, 551-561.
- Carpenter W.T.: Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. *J. Clin. Psychopharm.* 1995, 15 (Suppl. 1), 30-35.
- Casey D.E.: What makes a neuroleptic atypical? w: Meltzer H.Y.(red.) *Novel antipsychotic drugs*. Raven, New York, 1992, 241-251.
- Casey D.E.: Clozapina: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 1989, 99, (suppl) 47-53.
- Cesarec Z., Nyman A.K.: Differential response to amfetamina in schizophrenia. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1985, 85, 329-332.
- Cole J.O., Goldberg S.C., Klerman G.L.: Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1966, 10, 246-61.
- Coulemans D.L.S., Gulderts Y.G., Hoppenbrouwers M.L.J.A., Reyntiens A.J.M., Janssen P.A.J.: Effect of serotonin antagonist in schizophrenia; a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology*. 1985, 85, 329-332.
- Davis K.L., Kann R.S., Ko G., Davidson M.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J. Psychiatry*, 1991, 148, 1474-1486.
- Duinkerke S.J., Botter P.A., Janssen A.A.I., Van Dongen P.A.M., Van Haften A.J.: Ritanserin, a selective 5-HT₂ receptor antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo-controlled double-blind trial. *Br. J. Psychiatry*, 1993, 163, 451-455.
- Essock S.M., Hargreaves W.A., Dohm F.A. i in.: Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophrenia Bulletin*, 1996, 22, 15-25.
- Gerlach J., Casey D.E.: Drug treatment of schizophrenia: myths and realities. *Curr. Opin. Psychiatry*, 1994, 7, 65-70.

- Goldberg S.: Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schiz. Bull.* 1985, 11, 453–456.
- Juarez-Reyes M.G., Shumway M., Battle C. i in.: Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatric Services*, 1995, 76, 801–806.
- Kane J.M., Freeman H.L.: Towards more effective antipsychotic treatment. *Br. J. Psychiatry*, 1994, 165 (Suppl. 25) 22–31.
- Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer A., and the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 789–795.
- Kane J.M., Marder S.R., Schooler N. i in.: Efficacy of clozapine versus haloperidol in a long-term clinical trial. Presented at American Psychiatric Association meeting, Miami, Florida, May 24, 1995.
- Kane J.M., Tamminga C.A., Schooler N.R., Casey D.E.: Choosing Among Old and New Antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 427–438.
- Kinon B., Kane J.M., Johns C., i in.: Treatment of neuroleptic resistant schizophrenia relapse. *Psychopharmacology Bulletin*, 1993, 29, 309–314.
- Kuha S., Miettinen E.: Long-term effect of clozapine in schizophrenia: a retrospective study of 108 chronic schizophrenics treated with clozapine for up to 7 years. *Nord Psychiatr Tidskr*, 1986, 40, 225–230.
- Lamberti J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B.: Weight gain among schizophrenia patients treated with clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 689–690.
- Leysen J.E., Janssen P.M., Megens A.A.H.P., Schotte A.: Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (Suppl), 5–12.
- Lieberman J.A.: Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *Br. J. Psychiatry*, 1993, 163 (Suppl. 22), 7–18.
- Lieberman J.A., Kane J.M., Safferman A.Z., Pollack S., Howard A., Szymanski S., Masiar S.J., Kvonig M.H., Cooper T., Novacenko H.: Predictors of response to clozapine. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (Suppl. B), 126–128.
- Lindenmayer J.P.: New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis, *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 91 (suppl 388), 15–19.
- Lindström H.: The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia; a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1988, 77, 524–529.
- Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 825–834.
- McEvoy J., Hogarty G.E., Steingard S.: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch.Gen.Psychiatry*, 1991, 48, 739–745.
- Meltzer H.Y., Luchins D.J.: Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: A case report. *J. Clin. Psychopharmacol*, 1984, 4, 286–287.
- Meltzer H.Y., Ranjan R.: Efficacy of novel antipsychotic drugs in treatment – refractory schizophrenia. W: Czernansky J.G. (red.) *Antipsychotics*. Springer, Berlin–Tokio, 1996, 333–357.
- Miller D.D., Fleming F., Holman T.L., Perry P.P.: Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (Suppl. B), 117–121.
- Minchin S.A., Csernansky J.C.: Classification schemes for antipsychotic drugs. W: Csernansky J.G. (red.) *Antipsychotics*, Springer, Berlin–Tokio, 1996.
- Naber D., Leppig M., Grolunan R., Hippus H.: Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia – a retrospective study 387 patients. *Psychopharmacology*, 1989, 99, 73–76.
- Newcomer J.W., Faustman W.O., Zipursky R.B., Csernansky J.G.: Zaicopride in schizophrenia: a single-blind serotonin type 3 antagonist trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 751–752.

- Nyberg S., Farde L., Erilsson L., Halldin C., Erilsson B.: 5HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology*, 1993, 110, 265–272.
- Ogura C., Kishimoto H., Nakao T.: Clinical effects of l-dopa in schizophrenia. *Curr. Ther. Res.*, 1976, 20, 308–318.
- Opler L.A.: New agents for treating negative symptoms. Satellite Symposium, New Antipsychotic Treatments for Schizophrenia, American Psychiatric Association Meeting, Philadelphia, 1994, 22 May.
- Ögren S.O.: The behavioural pharmacology of typical and atypical antipsychotic drugs. W: Csernansky J.G. (red.) *Antipsychotics*, Springer, Berlin–Tokio, 1996, 225–266.
- Peacock L., Gerlach J.: Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity W: Csernansky J.G. (red.): *Antipsychotics*, Springer, Berlin–Tokio, 1996, 359–388.
- Pickar D., Owen R.R., Litman R.E., Konicki P.E., Gutierrez L., Rapaport M.H.: Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 345–353.
- Potkin S.G.: Bera R., Gulasekarm B., Costa J., Hayes S., Ju Y. i in.: Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment resistant schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (suppl. B), 122–136.
- Rifkin A., Doddi S., Karagi B., i in.: Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 166–170.
- Serban G., Siegal S., Gaffney M.: Response of negative symptoms of schizophrenia to neuroleptic treatment. *J. Clin. Psychiatr.* 1992, 53, 229–234.
- Shalev A., Hermesh H., Rothberg J., Munitz H.: Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1993, 87, 86–91.
- Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D., i in.: Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J. Clin Psychiatry*, 1987, 48, 263–7.
- Svensson T.H., Tung C.S.: Local cooling of prefrontal cortex induces pacemaker-like firing of dopamine neurons in rat central tegmental area in vivo. *Acta Physiologica Scand.* 1989, 136, 135–136.
- Terkelsen K.G., Grosser R.C.: Estimating clozapines cost to the nation. *Hospital and Community Psychiatry*, 1990, 41, 863–869.
- Van Putten T., Marder S.R., Mintz J.: A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47, 754–758.
- Wiesel F.A., Nordström A.L., Farde L., Erikson B.: An open clinical and biochemical study of ritanserin in acute patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 1994, 114, 31–38.
- Wolkin A., Sanfilippo M., Wolf A.P., Angrist B., Brodie J.B., Rotrosen J.: Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 959–963.