

*Małgorzata Rzewuska*

## **Porównanie skuteczności ambulatoryjnego stosowania w ciągu roku neuroleptyków w formie depot w schizofreniach urojeniowych**

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Oceniono wynik leczenia neuroleptykami stosowanymi w formie depot u 348 chorych, którzy z powodu schizofrenii byli hospitalizowani w klinikach Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w latach 1981–1991. Oceniano stan psychiczny (za pomocą CGI, BPRS i AMDP), funkcjonowanie społeczne (SAI) oraz objawy uboczne (ARI, SOZP) po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Leczenie przerwano przed upływem roku u 59 pacjentów (17%) z powodu pogorszenia stanu psychicznego i u 17 (7%) ze względu na wystąpienie nasilonych objawów niepożądanych. W grupie 209 chorych, którzy kontynuowali leczenie przez rok porównano efekt terapii poszczególnymi lekami (haloperydol, flupentyksol, flufenazyne, perfenazyne, pipotiazyna, zuklopentyksol) i dokonano oceny ich działania. Wyniki wskazują na to, że neuroleptyki wykazujące duże powinowactwo do receptorów serotoninergicznych (flufenazyne, flupentyksol) powodowały mniej nasilonych objawów pozapiramidowych. Znaczne działanie tłumiące wykazały leki o dużym powinowactwie do receptorów  $D_1$ ,  $\alpha_1$  i  $H_1$  (zuklopentyksol, flufenazyne).

### **Summary**

During 1 year in 348 schizophrenic patients the therapy with 6 depot neuroleptics (haloperidol, flupenthixol, fluphenazine, perphenazine, pipothiazine, zuklopenthixol) were provided. Psychopathological state (BPRS, CGI, AMDP), adverse events (ARI, SOZP) and social functioning (SAI) were evaluated. Full remission was observed in 49% of the patients. In group of 209 patients the effect of therapy with different neuroleptics was compared during 1 year medication. These results suggest, that the therapy with neuroleptics with high affinity to the serotonergic receptor companied few severe extrapyramidal symptoms (fluphenazine, flupenthixol). The neuroleptics with  $D_1$ ,  $\alpha_1$ -adrenergic blocking and antihistaminic activity caused marked sedation in patients (zuklopenthixol, fluphenazine).

### **Wprowadzenie**

Neuroleptyki w postaci o przedłużonym działaniu skuteczniej niż leczenie preparatami podawanymi doustnie zapobiegają nawrotom schizofrenii. Liczba nawrotów jest co najmniej o 15% niższa, przebieg zaostrzeń mniej dramatyczny i rzadziej wymaga hospitalizacji (Glazer i Kane 1992, Johnson 1988).

W ostatnich latach wyraźnie wzrósł odsetek osób leczonych preparatami depot i w niektórych krajach europejskich stanowi aż 90% długotrwałych

kuracji (Kissling 1991). Wcześniejsze opinie, popularne głównie wśród psychiatrów amerykańskich, że ta forma leczenia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych i powikłań, zostały podważone dzięki licznym badaniom i pracom podsumowującym obecny stan wiedzy (Głazer i Kane 1992, Kane i Smith 1982, 1992, Marder 1986, Ereshefsky 1990). Wielu autorów podkreśla, że wielomiesięczne stosowanie leków neuroleptycznych w postaci depot wiąże się z postępującą poprawą, która dotyczy objawów resztkowych, ustępowania objawów negatywnych i poprawy przystosowania chorych.

Wielokrotnie porównywano parami leki depot pod względem ich skuteczności i wywoływania przez nie objawów niepożądanych. Najliczniejsze badania dotyczą porównań flufenazyiny z innymi neuroleptykami.

Mimo obszernego piśmiennictwa dotyczącego leków depot brak jest opracowań, w których próbowano by określić zasady optymalnego doboru leku. Celem pracy jest porównanie wpływu 6 neuroleptyków depot na objawy schizofrenii (negatywne i pozytywne) oraz na funkcjonowanie społeczne chorych.

## Material i metoda

Badaniem objęto 348 chorych hospitalizowanych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w latach 1981–1991 z powodu zaostrzenia schizofrenii paranoidalnej. Przed wypisaniem ze szpitala u chorych tych zmieniono dotychczas stosowany neuroleptyk na formę depot i kontynuowano leczenie w tej formie przez rok. Stosowano tylko jeden neuroleptyk, w razie potrzeby podawano doraźnie leki przeciwparkinsonowskie lub benzodiazepiny. Stan psychiczny oceniano przy pomocy CGI, skali BPRS, u części chorych AMDP. Oceny dokonywano przed podaniem leku w postaci depot oraz po 3, 6 i 12 miesiącach. W tym samym czasie oceniano występowanie objawów niepożądanych oraz przystosowanie, przy użyciu skal: ARI (objawów niepożądanych), SOZP (objawów pozapiramidowych) i SAI (przystosowania). Co miesiąc wykonywano rutynowe badania laboratoryjne. Liczbę, płeć i wiek leczonych zestawiono w tabeli 1, leki i średnie dawki w tabeli 2.

Tabela 1. Materiał

Lek	Liczba leczonych	M	K	Średni wiek (lata)
Flufenazyina	47	22	25	41,5 (23–60)
Perfenazyina	70	35	35	39,5 (19–60)
Pipotiazyna	43	24	19	36,5 (19–54)
Zuklopentyksol	76	41	35	39,0 (18–60)
Flupentyksol	66	29	27	37,5 (17–58)
Haloperydol	46	23	23	45,0 (20–70)

Tabela 2. Porównywane leki (średnie dawki)

Stosowany lek	Używany preparat	Średnia dawka mg/2-4 tyg.
Enantan flufenazyny	Mirenil prolong. (Polfa)	37,5 (25-50)
Enantan perfenazyny	Trilafon ananthate (Schering)	80,5 (50-100)
Palmitynian pipotiazyny	Piportil L4 (Rhone-Poulenc)	75,0 (25-100)
Kaprynian klopentyksolu	Sordinol-depot (Lundbeck)	200,0 (100-300)
Kaprynian flupentyksolu	Fluanxol-depot (Lundbeck)	40,0 (20-60)
Kaprynian haloperydolu	Haldol-decanoas (Janssen) Decaldol (Polfa)	80,5 (50-100)

## Wyniki

### 1. Kuracje przerwane

Przed upływem roku leczenie przerwało 30-50% chorych. Przyczyną przerwania leczenia u 59 chorych (16,9%) było pogorszenie stanu psychicznego lub znaczne nasilenie objawów niepożądanych wymagające zmiany leku, w tym wymagające hospitalizacji (17 chorych, 7% badanych).

Inne przyczyny (wycofanie zgody na leczenie, niezgłaszanie się do Poradni) spowodowały przerwanie badania u 56 osób (16%). Łącznie leczenie nie powiodło się u 139 osób (u 40% spośród włączonych do próby). Z liczby 348 chorych leczenie przez rok prowadzono u 209 osób.

### 2. Ocena ogólna wyników leczenia

Ocenę ogólną wyników terapii przeprowadzono za pomocą skali CGI uwzględniając w niej zarówno ustępowanie objawów, jak i poprawę funkcjonowania społecznego. W grupie 348 osób, którą objęto leczeniem, u 49% uzyskano dobry wynik leczenia, u 12% wynik leczenia był niepomyślny.

Tabela 3. Ogólna ocena leczenia (CGI)

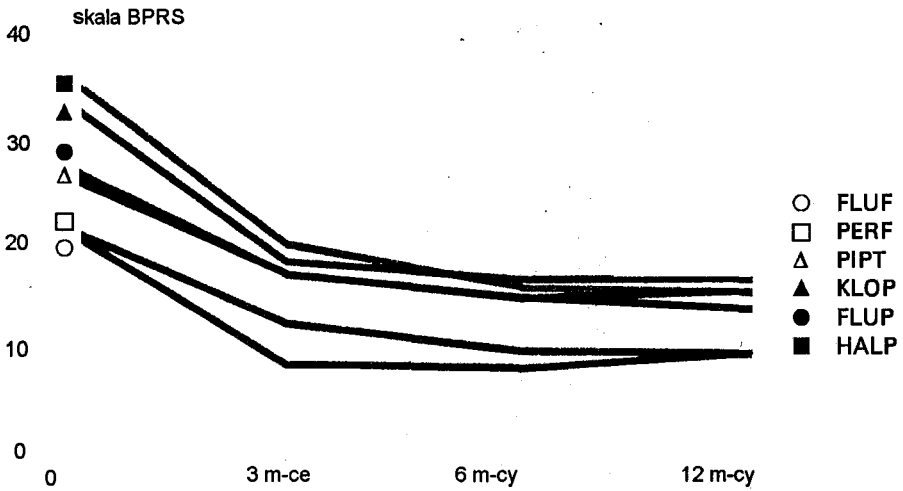
Lek	Pełna poprawa +++	Znaczna poprawa ++	Poprawa +	Bez poprawy
Flufenazyna	3%	31%	38%	28%
Perfenazyna	7%	56%	24%	13%
Pipotiazyna	-	27%	33%	40%
Zuklopentyksol	10%	31%	43%	16%
Flupentyksol	6%	25%	53%	16%
Haloperydol	-	22%	41%	37%
Leczeni przez rok (razem = 209 osób)	5%	35%	41%	19%

W grupie 209 chorych, którzy kontynuowali leczenie przez rok, poprawa wystąpiła u 81% (Tab. 3). Pełne przystosowanie i ustąpienie wszystkich objawów - wyleczenie uzyskano u 10 chorych (5% pacjentów, którzy ukończyli roczne leczenie), znaczną poprawę (ustąpienie objawów wytwórczych, poprawę

funkcjonowania) u 73 osób (35%), poprawę (zmniejszenie nasilenia objawów i niewielką poprawę funkcjonowania) u 86 osób (41%). Stan psychiczny i funkcjonowanie nie zmieniły się pomimo leczenia u 40 osób (19%).

### 3. Wpływ leków na stan psychiczny

Zmiany stanu psychicznego w ocenach po 3, 6 i 12 miesiącach od początku leczenia ilustruje rycina 1. Badanie potwierdziło, że poprawa stanu psychicznego następuje w ciągu 3 miesięcy leczenia, dalsze leczenie pozwala na stabilizację uzyskanego efektu.



Ryc. 1. Wyniki – wpływ leków na stan psychiczny (średnie nasilenie objawów w skali BPRS)

### 4. Wpływ leków na objawy pozytywne i negatywne w schizofrenii

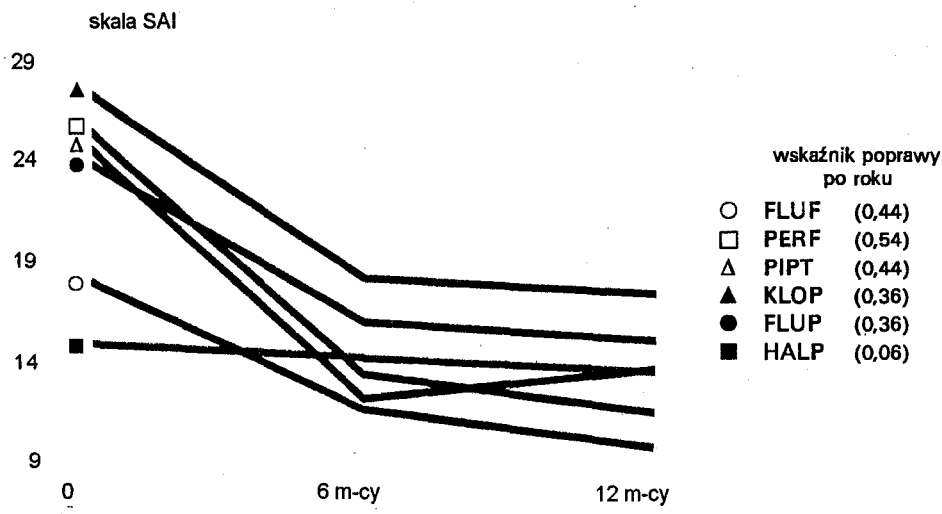
Zestawienie wskaźników poprawy objawów w skali BPRS charakteryzujących objawy pozytywne (10, 11, 12, 14, 17) i negatywne (3, 7, 13, 15, 16) wykazało, że większość leków działa silniej wobec objawów pozytywnych. Jedynie pipotiazyna i flupentyksol działały na obie grupy objawów w podobnym stopniu (Tab. 4).

Tabela 4. Wpływ leków na objawy w skali BPRS: negatywne (3, 7, 13, 15, 16) i pozytywne (10, 11, 12, 14, 17)

	wskaźnik poprawy – objawy negatywne	wskaźnik poprawy – objawy pozytywne
Perfenazyne	0,49	1
Zuklopentyksol	0,44	0,83
Haloperydol	0,49	0,76
Flufenazyne	0,49	0,62
Pipotiazyna	0,53	0,56
Flupentyksol	0,57	0,53

### 5. Wpływ leczenia na przystosowanie społeczne

Porównanie przystosowania społecznego w skali SAI wykazało, że ulegało ono poprawie, nieco wolniej niż objawy psychopatologiczne (ryc. 2). Wskaźnik poprawy był wyższy u tych chorych, u których przed leczeniem występowały wyraźniej nasilone zaburzenia przystosowania.



Ryc. 2. Stopień przystosowania społecznego chorych (Skala SAI)

### 6. Objawy uboczne

Rodzaj i nasilenie objawów ubocznych zestawiono w tabelach 5 i 6. Objawy uboczne towarzyszyły 36–85% kuracji. Objawy pozapiramidowe, głównie parkinsonowskie były najczęstsze przy leczeniu haloperydolem (występowały u 85% leczonych), zyklopentyksolem (u 76%) i perfenazyną (u 70% leczonych).

Tabela 5. Wyniki – objawy uboczne

Lek	N	Odsetek chorych z objawami ubocznymi	Odsetek osób z poważnymi objawami ubocznymi	Odsetek osób z lekko nasilonymi objawami ubocznymi
Flufenazyna	47	36%	24%	76%
Perfenazyna	70	80%	2%	98%
Pipotiazyna	43	72%	36%	64%
Zyklopentyksol	76	61%	4%	96%
Flupentyksol	66	62%	12%	88%
Haloperydol	46	85%	31%	69%
Razem	348	66%	15%	85%

Tabela 6. Wyniki – objawy uboczne

Lek	N	EP	Wegetatywne	Reakcja miejscowa	Inne
Flufenazyna	47	35%	35%	6%	24%
Perfenazyna	70	70%	16%	–	30%
Pipotiazyna	43	26%	13%	6%	71%
Zuklopentyksol	76	76%	24%	2%	2%
Flupentyksol	66	10%	46%	–	44%
Haloperydol	46	85%	22%	–	43%
Razem	348	57%	26%	2%	36%

Tioksanteny powodowały częściej objawy wegetatywne, głównie sympatkolityczne. Sklasyfikowane jako inne objawy w większości przypadków związane były ze stanem psychicznym: senność, zahamowanie ruchowe, poczucie ociężałości często notowano przy stosowaniu leków silnie tłumiących (przede wszystkim przy haloperydolu), zaś niepokój ruchowy, rozdrażnienie i bezsenność występowały przy leczeniu pipotiazyną (u 71% leczonych) i flupentyksolem.

#### 7. Charakterystyka działania poszczególnych leków w zależności od ich wpływu na objawy w skali BPRS

Podstawę porównywania leków stanowiły wskaźniki poprawy, w postaci ilorazu różnicy sumy punktów stanowiących ocenę nasilenia danego objawu po leczeniu przez wartość początkową.

Na podstawie tych wskaźników porównano leki pod względem ich siły działania: po pierwsze – uporządkowano je w sześciostopniowej hierarchii w zależności od wpływu na każdy z objawów (1 = najłagodniejsze, 6 = najcięższe działanie), następnie obliczono różnice wartości wskaźników poprawy każdego z objawów dla każdego leku w stosunku do pozostałych. Porównanie objęło 209 pacjentów, u których przeprowadzono leczenie przez 12 miesięcy.

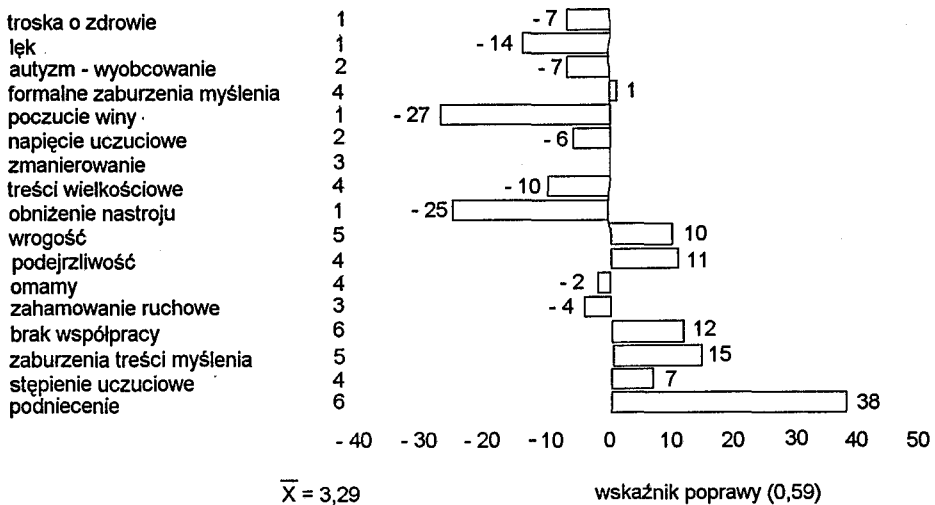
Pozwoliło to na określenie porównawczej charakterystyki działania każdego z leków. Ilustrują je ryciny (ryc. 3–8), w których wartości dodatnie oznaczają działanie danego leku silniejsze od pozostałych, a ujemne – słabsze. Liczby (1–6) w kolumnie oznaczają zaszeregowanie według siły działania na poszczególne objawy i średnią. Liczby przy wykresie oznaczają różnicę pomiędzy efektem powodowanym przez dany lek i pozostałe preparaty.

#### *Haloperydol*

Rozpoczęte u 46 osób leczenie haloperydołem kontynuowało przez rok 31 osób, tj. 67%, przerwało 15 osób (33%). Pełnej poprawy nie uzyskano u żadnego z pacjentów, poprawę oceniono jako znaczną u 10 osób (22%), nieznaczną u 19 chorych (41%). Poprawy nie uzyskano u 2 osób (4%). Najczęstszymi objawami ubocznymi były objawy pozapiramidowe (u 85% leczonych). Poprawę

po roku stwierdzono u 29 chorych, tj. u 63% leczonych. W porównaniu do innych leków haloperydol działał słabiej od perfenazyny i flufenazyny, a silniej od pozostałych leków.

Porównanie wpływu haloperydolu na poszczególne objawy (ryc. 3) wykazało, że najslabiej ze wszystkich analizowanych leków wpływał na lęk, napięcie uczuciowe oraz na objawy depresyjne, a zwłaszcza poczucie winy i obniżenie nastroju oraz na przekonanie o złym stanie zdrowia fizycznego. Okazał się lekiem najbardziej skutecznym w stosunku do podniecenia. Silnie, ale słabiej od perfenazyny i klopentyksolu redukował treści wielkościowe i wygórowaną samoocenę. Słabiej od perfenazyny wpływał na formalne zaburzenia treści myślenia i urojenia. Słabiej od flufenazyny i perfenazyny działał na autyzm, stępienie i wyobcowanie uczuciowe oraz zmanierowanie. Dość silnie, ale słabiej od perfenazyny i piportilu redukował natomiast zaburzenia ekspresji emocji. Silniej niż inne leki wpływał na poprawę kontaktu i współpracę z leczącym.



Ryc. 3. Haloperidol. Wpływ na objawy w BPRS

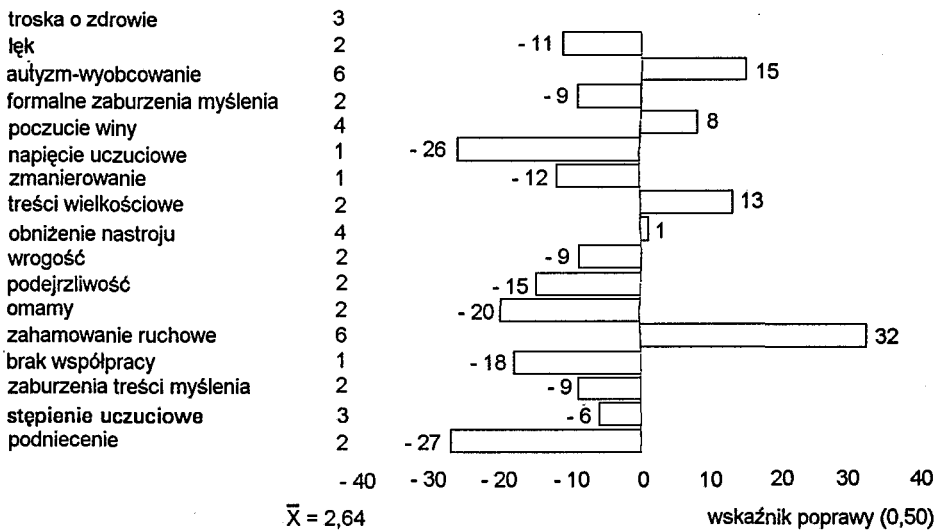
Ponieważ przy ocenie preparatów haloperydolu oceniano stan psychiczny za pomocą AMDP, możliwa była także dokładniejsza analiza działania leku na objawy depresyjne. Stwierdzono poprawę w zakresie wszystkich objawów depresyjnych, jednak niepełną, do końca oceny utrzymywały się: obniżenie nastroju, spadek napędu, witalności, zahamowanie i spowolnienie, ujemna ocena sytuacji, obniżona samoocena, treści depresyjne i hipochondryczne oraz spowolnienie. Badania wskazują, że haloperydol działa słabo zarówno na obniżenie i podwyższenie nastroju, jak też na jego modulację i dostosowanie. Działa natomiast silnie tłumiąco na subiektywnie przeżywany lęk i podniecenie, wrogość i niechęć, co jest zgodne z ustaleniami Roose (1980).

Można w związku z tym wnioskować, że w psychozach schizofrenicznych z towarzyszącymi zaburzeniami afektywnymi szansa na uzyskanie pełnej poprawy przy stosowaniu haloperydolu jest nieduża. Natomiast lek ten okazał się, bardziej niż inne, przydatny w stanach pobudzenia i dysforii.

### Flupentyksol

Leczenie flupentyksolem rozpoczęło 66 osób, przez rok kontynuowało je 32 chorych (49%). W grupie leczonych przez rok nie uzyskano poprawy u 5 osób (16%), poprawę oceniono jako pełną u 2 pacjentów (6%), znaczną u 8 (25%), nieznaczną u 17 chorych (53%). W grupie, która ukończyła badania odsetek popraw wyniósł 84,3% (27 chorych). Objawy pozapiramidowe występowały jedynie u 10%, natomiast najczęściej ze wszystkich neuroleptyków powodował zaburzenia układu wegetatywnego (objawy sympatyko- i cholinolityczne) (46%).

Spośród 6 analizowanych leków flupentyksol działał najłagodniej (ryc. 4). Analiza wpływu na poszczególne objawy wykazała, że silniej od wszystkich innych leków flupentyksol wpływa na autyzm i zahamowanie ruchowe, co potwierdza wyniki Eufe i Wegenera (1979), dość silnie redukuje poczucie winy i depresję.



Ryc. 4. Flupentyksol. Wpływ na objawy w BPRS

Wyniki oceny przeczą opinii Sibernsa (1978), że flupentyksol jest skuteczny w psychozach z nasilonymi objawami wytwórczymi, potwierdza natomiast ustalenia Mayer-Walcher (1974) wskazujące na skuteczność leku w schizofreniach z wyraźnymi zaburzeniami afektywnymi, zwłaszcza depresyjnymi.



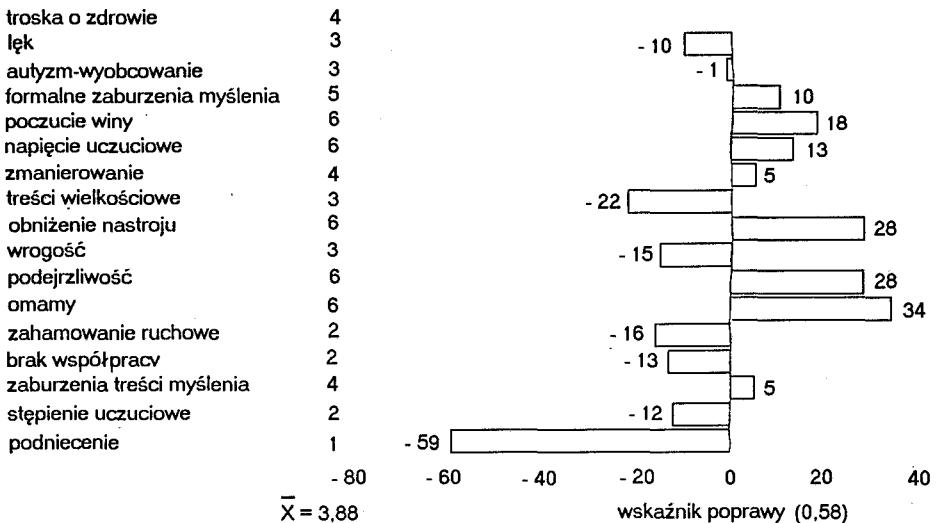
Na objawy wytwórcze działa silniej tylko od piportilu, słabiej natomiast od pozostałych leków.

Uzyskane wyniki wskazują, że flupentyksol działa szczególnie korzystnie u chorych autystycznych, ale także w stanach obniżonego i podwyższonego nastroju, i zahamowania. Lek wydaje się być szczególnie przydatny w psychozach z zaznaczonymi objawami afektywnymi.

### Flufenazyna

Leczenie flufenazyną rozpoczęto u 47 osób, kontynuowało je przez rok 29 pacjentów (62%). Wśród leczonych przez okres jednego roku poprawę pełną stwierdzono u 1 pacjenta (3%), znaczną u 7 osób (31%), nieznaczną u 11 (38%). Odsetek popraw wśród osób, które przyjmowały lek przez rok wyniósł 72% (21 osób). Przy leczeniu flufenazyną najrzadziej notowano objawy uboczne.

Spektrum działania flufenazyny w porównaniu do innych leków było szerokie, działa globalnie słabiej jedynie od perfenazyny (ryc. 5). Flufenazynę charakteryzuje silniejsze od innych leków działanie na objawy depresji: obniżenie nastroju i poczucie winy, chociaż niezbyt silnie redukuje lęk.



Ryc. 5. Flufenazyna. Wpływ na objawy w BPRS

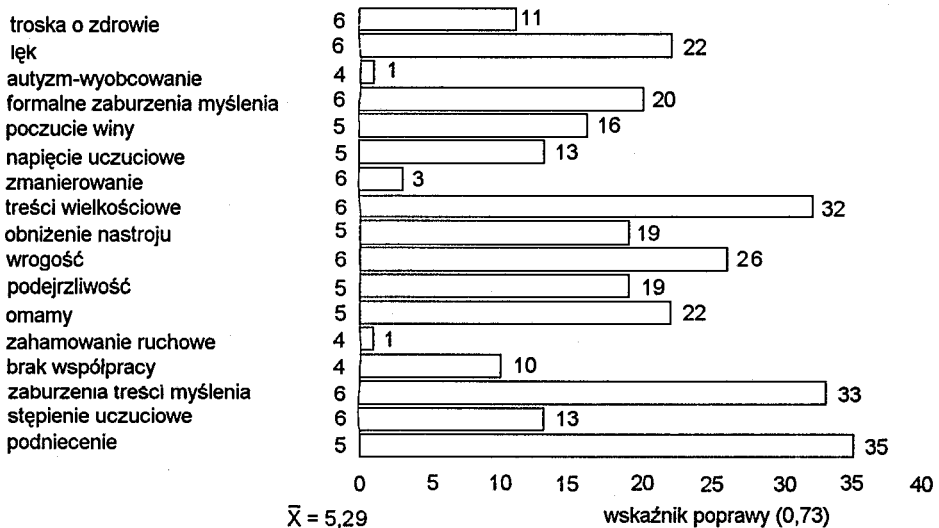
Silniej od innych leków wpływa na napięcie uczuciowe, urojenia, podejrzliwość, omamy. Najslabiej z wszystkich leków działa na podniecenie, a także okazała się mało efektywna, w porównaniu z większością leków, w stosunku do braku współpracy, wrogości i stępienia uczuciowego. Wyniki te są zgodne z ustaleniami Hebenstreita i Papadopolosa (1979). Z przeprowadzonych badań

wynika, że flufenazyna działa szczególnie korzystnie w zespołach paranoidalnych z towarzyszącym obniżeniem nastroju, ale słabo wpływa na zahamowanie, podniecenie i niepokój.

### Perfenazyna

Leczenie perfenazyną rozpoczęto u 70 osób, jednoroczne leczenie ukończyło 45 chorych (65%). Po roku leczenia pełną poprawę odnotowano u 3 chorych (7%), znaczną u 25 (56%), nieznaczną u 11 (24%), nie uzyskano poprawy u 6 osób (13%). Odsetek popraw w grupie chorych, którzy byli leczeni przez rok wyniósł 87% (39 osób), co stanowi 55,7% wszystkich, u których rozpoczęto podawanie perfenazyny. W toku leczenia bardzo często występowały niezbyt nasilone objawy uboczne (u 56 osób – 80% leczonych) były to głównie: senność, zahamowanie i spowolnienie.

Perfenazyna najsilniej z wszystkich leków wpływała na objawy psychopatologiczne (ryc. 6), co jest zgodne z ustaleniami Jungów (1972), Rapp (1972), Gross i in. (1977).



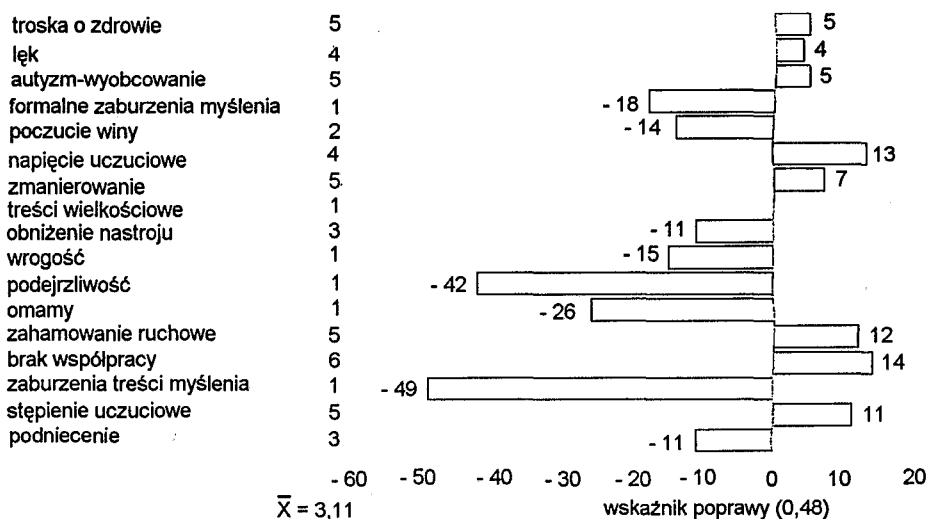
Ryc. 6. Perfenazyna. Wpływ na objawy w BPRS

Najsilniej z wszystkich leków wpływała na obniżenie nastroju, napięcie, lęk, zmanierowanie, stępienie uczuciowe, zaburzenia treści myślenia, także urojenia wielkościowe oraz wrogość.

Wykazała silny wpływ na omamy i podniecenie, najsłabiej działała na autyzm i zahamowanie ruchowe. Uzyskane wyniki dowodzą, że perfenazyna działa najsilniej przeciwpsychotycznie i tłumiąco z wszystkich porównywalnych leków.

### Pipotiazyna

Leczenie pipotiazyną rozpoczęto u 43 osób, przez okres jednego roku lek przyjmowało 30 pacjentów (70%). Leczenia nie ukończyło 13 osób (30%), u dalszych 12 (28%) nie uzyskano poprawy stanu psychicznego. Nie notowano także pełnej poprawy, znaczną stwierdzono u 8 chorych (27%), a niewielką u 10 (33%). Odsetek popraw w grupie, która ukończyła rok leczenia wynosi 60% (18 osób). Dość często w toku leczenia obserwowano pobudzenie i niepokój (u 71% leczonych). Globalna ocena siły działania pipotiazyny była większa niż zuklopanyksolu i flupentyksolu (ryc. 7), chociaż lek ten charakteryzował najniższy wskaźnik poprawy (0,48).



Ryc. 7. Pipotiazyna. Wpływ na objawy w BPRS

Pipotiazyna działa wyraźnie mniej skutecznie niż inne badane neuroleptyki na podejrzliwość, urojenia, zaburzenia treści myślenia, omamy. Wynik ten wyraźnie odbiega od opinii Angsta i Woggon (1975) oraz Burch i Ayd (1983), że pipotiazyna jest skuteczna w schizofreniach bogatoobjawowych, u chorych podnieconych, agresywnych i drażliwych. Natomiast odnotowano dużą poprawę zaburzeń takich jak autyzm, zmanierowanie i stępienie uczuciowe oraz brak współpracy i zahamowanie ruchowe.

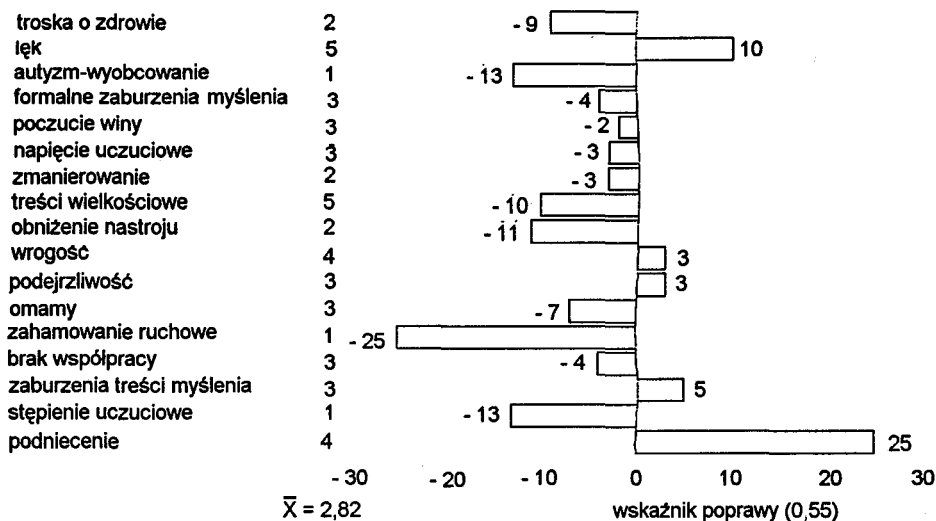
Wyniki wskazują na to, że pipotiazyna działa wyraźnie aktywizująco i przeciwaautystycznie, natomiast słabo wpływa na objawy wytwórcze.

### Zuklopanyksol

Leczenie zuklopanyksolem rozpoczęto u 76 osób, przez rok kontynuowały je 42 osoby (54%), nie ukończyło 34 chorych (46%). Leczenie nie przyniosło poprawy u 7 osób (16%), poprawę jako pełną oceniono u 4 osób (10%), jako

znaczną u 13 osób (31%), niewielką u 18 osób (43%). Odsetek popraw wśród badanych, którzy ukończyli roczne leczenie wyniósł 84% (35 osób). W toku leczenia zuklopentyksolem dość często obserwowano objawy pozapiramidowe (76%) oraz zaburzenia wegetatywne (24%).

Pod względem ogólnej siły działania zuklopentyksol okazał się działać silniej tylko od flupentyksolu (ryc. 8), jednakże w grupie leczonej zuklopentyksolem uzyskano największy odsetek pełnych popraw (10%). Najłabsze działanie leku dotyczyło objawów depresyjnych, zahamowania, autyzmu, zmanierowania, stępienia uczuciowego. Na urojenia i formalne zaburzenia myślenia wpływ leku okazał się przeciętny, natomiast wywierał dość wyraźne działanie na wrogość, podniecenie i lęk. Wynik ten potwierdza pozytywną ocenę zuklopentyksolu jako leku o działaniu podobnym do flupentyksolu (Hamouz 1978), ale silniej uspokajającym (Tegeler 1985), nie jest zgodny z badaniami Kapfhammer i Ruther (1988), którzy dowodzili, że zuklopentyksol działa silnie w psychozach z zahamowaniem, objawami depresji i anergią.



Ryc. 8. Zuklopentyksol. Wpływ na objawy w w BPRS

Wyniki wskazują na to, że zuklopentyksol wpływa najsilniej anksjolitycznie, natomiast nie wykazuje dużego działania aktywizującego, toteż można przypuszczać, że najskuteczniejszy efekt może przynieść u chorych z ostrymi zaburzeniami schizofrenicznymi i we wczesnych okresach choroby. Uzyskane wyniki wydają się wskazywać, że nie u wszystkich chorych, u których stosowano w celu uspokojenia octan zuklopentyksolu należy kontynuować leczenie preparatem depot. Wskazania do stosowania preparatu acuphase obejmują także chorych pobudzonych z nasilonymi objawami rozpadu, u których po uzyskaniu uspokojenia korzystniejsze wydaje się zastosowanie leku działającego przeciwpyschotycznie silniej niż clopixol.

## Podsumowanie i wnioski

Wyniki badania nie pozwalają na ocenę, który z 6 badanych neuroleptyków jest najlepszy, wykazały jednak, że ich działanie na nienasilone objawy zaburzeń schizofrenicznych, w leczeniu ambulatoryjnym jest zgodne z przypisywanymi im cechami. Wszystkie leki stosowano w granicach średnich dawek ambulatoryjnych, zaskakująca jest niezbyt duża siła działania haloperydolu, a także słabe działanie zyklopentyksolu. Wyniki potwierdziły, że haloperydol bardzo słabo wpływa na objawy depresyjne.

Porównanie działania badanych leków uprawnia do wysunięcia następujących hipotez, których weryfikacja mogłaby uściślić wskazania do stosowania poszczególnych leków:

1. Haloperydol działa mniej korzystnie w schizofreniach paranoidalnych z nasilonymi zaburzeniami afektywnymi.

2. Flupentyksol działa szczególnie korzystnie u chorych z psychozami schizofrenicznymi z towarzyszącymi zaburzeniami afektywnymi.

3. Flufenazyna działa skutecznie w schizofreniach paranoidalnych z obniżeniem nastroju, ale słabo wpływa na zaburzenia napędu i niepokój.

4. Perfenazyna działa najsilniej przeciwpsychotycznie i tłumiająco spośród neuroleptyków o przedłużonym działaniu.

5. Pipotiazyna słabo wpływa na objawy wytwórcze, wykazuje silne właściwości aktywizujące i przeciwaautystyczne.

6. Zyklopentyksol wpływa bardzo korzystnie na objawy lęku, słabo natomiast na objawy negatywne i ubytkowe, co przemawia za celowością stosowania tego leku we wczesnych i ostrych schizofreniach lub przebiegających okresowo z ostrymi nawrotami.

Potwierdzenie tych wyników mogłoby dowodzić, że siła działania przeciwpsychotycznego leków nie jest proporcjonalna do ich powinowactwa do receptorów  $D_2$ , dostarczyłoby ponadto argumentów wskazujących na zależności pomiędzy powinowactwem leków do receptorów histaminowych, adrenergicznych  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  i serotonergicznymi (Cooksen 1991) i profilem działania klinicznego neuroleptyków, a mianowicie:

- duże powinowactwo do receptorów serotonergicznymi wiąże się z mniej nasilonymi objawami pozapiramidowymi (flufenazyna, flupentyksol)

- działanie tłumiające neuroleptyków może zależeć od ich powinowactwa do receptorów  $D_1$ ,  $\alpha_1$  i  $H_1$  (zyklopentyksol, flufenazyna).

Wyniki przeprowadzonych porównań wskazują na to, że celowym jest badanie „znanych” neuroleptyków pod kątem ich działania na poszczególne objawy i cechy psychoz schizofrenicznych z uwzględnieniem różnych zaburzeń emocjonalnych i afektywnych przy użyciu skal szerszych i dokładniejszych niż BPRS. Badania takie mogą pozwolić na bardziej precyzyjne, niż dotychczas, określenie profilu klinicznego działania znanych neuroleptyków.

## Piśmiennictwo

1. Angst J., Woggon B.: Klinische Prüfung von fünf Depotneuroleptika. *Arzneim Forsch.* 1975, 25, 267–270
2. Awad A.G.: Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schiz. Bull.* 1993, 19, 609–618
3. Blackwell B.: Treatment adherence. *Brit. J. Psychiatry* 1976, 129, 513–531
4. Burch E.A., Ayud F.J.Jr.: Depot pipothiazine, 1970–1982: A review. *J. Clin. Psychiatry* 1983, 44, 242–247
5. Cookson J.C.: Side effects during long-term treatment with depot antipsychotic medication. *Clin. Neuropharmacology*. 1991, suppl. 2, 24–32
6. Ereshefsky L., Saklad S.R., Tran-Johnson T., et al.: Kinetics and clinical evaluation of haloperidol decanoate loading dose regimen. *Psychopharmacol Bull* 1990, 26, 108–114
7. Eufe R., Wegener G.: Doppelblindvergleich von zwei Depotneuroleptika (Perphenazinonanthat und Flupentixoldecanoat) bei chronischer Schizophrenie. *Nervenarzt.* 1979, 50, 534–539
8. Gelenberg A.J., Bellinghausen B., Wójcik J.D. et al.: A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 717–725
9. Gross H., Kaltenback E., Pfolz H.: Verlaufsbeobachtung bei mehrjähriger Depotneuroleptik. AGNP-Symposium, Norynbergia, 1979
10. Gross H., Pfolz H., Placheta K.: Perphenazinonanthat gegen Fluphenazindecanoat. Ergebnisse einer klinischen Prüfung. Vortrag auf dem AGNP-Symposium
11. Hamouz W.: Vergleichende Untersuchungen mit Flupentixoldecanoat und Alpha-Clophen-thixoldecanoat. Das ärztliche Gespräch, Tropon, Köln, 1978
12. Hebenstreit G., Papadopulos P.: Standardisierte Therapie mit Fluphenazinhydrochlorid und Fluphenazindecanoat in der Akutpsychiatrie. *Therapiewoche.* 1979, 29, 2848–2855
13. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood M.R.: A self report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative ability. *Psychol. Med.* 1983, 13, 177–183
14. Johnson D.A.W.: Observations on the use of depot neuroleptics in schizophrenia. W: Casey D.E. Christensen A.V.: *Psychopharmacology; current*, Springer, Berlin, Tokyo 1988, 62–73
15. Jung H., Jung J.: Klinische Doppelblindprüfung Perphenazinonanthat und Fluphenazindecanoat, Merck, 1972
16. Kane J.M., Smith J.M.: Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982, 39, 473–481
17. Kapfhammer H.P., Ruther E.: *Depot Neuroleptika*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987
18. Kissling W., Kane J.M., Barnes T.R.E., Dencker S.J., Fleischhader W.W., Goldstein M.J., Marder S.R., Muller-Spalm F., Tegeler J., Wistedt B., Woggon B.: Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. W: *Guidelines for Neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*, Springer, Berlin-Budapest, 1991, 155–163
19. Marder S.R.: Depot neuroleptics: side effects and safety. *J. Clin. Psychopharmacol* 1986, 6 (suppl. 1), 24–29
20. Mayer-Walcher H.: Erfahrungen mit dem Neuroleptikum Fluanxol-Depot. *Therapiewoche.* 1974, 24, 1437
21. Norman R.M.G., Malla A.K.: Correlations over time between dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Comprek. Psychiatry.* 1994, 35, 34–38
22. Rapp W.: Preliminary study of perphenazine enanthate in the treatment of chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1972, 5, 205–214
23. Roose K.: Haloperidol decanoate as a replacement for maintenance therapy with intramuscular fluphenazine decanoate in schizophrenia and other chronic psychoses. *Acta Psychiatr. Belg.* 1982, 82, 216–223

24. Rzewuska M.: Neuroleptyki depot. *Leki Psychotropowe* 1994, 2-3, 30-83
25. Schindler R.: Ergebnisse und Verlaufsbilder langjähriger depotneuroleptischer Behandlungen. W: Kryspin-Exner K., Hinterhuber H., Schubert H. (red.) *Ergebnisse der psychiatrischen Therapieforschung*. F.K. Schattauer, New York 1982
26. Shalev A., Hermesh H., Munitz H.: Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 18-25
27. Sieberns S.: Erfahrungen mit dem Depotneuroleptikum Flupenthixol – eine Übersicht. *Pharmakopsychiatrie* 1978, 11, 186-198
28. Tegeler J.: A comparative trial of cis(Z)-clopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Pharmacopsychiatrie* 1985, 18, 78-79