

AGNIESZKA REMLINGER

**Sprawozdanie z sesji edukacyjnej European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
43. Zjazd Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego,
Poznań, 23-26.06.2010**

*Report on the educational session of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
43rd Congress of the Polish Psychiatric Association, Poznań, 23-26.06.2010*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Sesja edukacyjna ECNP (European College of Neuropsychopharmacology), odbywająca się w dniu 25. czerwca 2010 roku w trakcie XLIII Zjazdu Psychiatrów Polskich, nosiła temat „Atypical antipsychotic drugs: pharmacological properties and the use in schizophrenia and mood disorders” („Atypowe leki przeciwpsychotyczne: ich właściwości farmakologiczne i zastosowanie w schizofrenii oraz chorobach afektywnych”). Sesja edukacyjna ECNP została zorganizowana przy współpracy Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, a przewodniczyli jej prof. dr hab. Janusz Rybakowski – przewodniczący Sekcji, oraz dr hab. Jan Jaracz – zastępca przewodniczącego Sekcji Psychofarmakologii PTP. W czasie Sesji zostały zaprezentowane trzy wykłady.

Pierwszym mówcą był dr Adrian Newman-Tancredi z Francji, który wygłosił wykład zatytułowany „Pharmacology of atypicality of antipsychotic drugs”. Następnie profesor Rene Kahn z Holandii miał wystąpienie pod tytułem „Are atypical antipsychotics better in schizophrenia than conventional ones?”. Jako ostatni zaprezentował swój wykład zatytułowany „Mood-stabilizing properties of atypical antipsychotics” dr Jose Goikolea z Hiszpanii.

PHARMACOLOGY OF ATYPICALITY OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Dr Adrian Newman-Tancredi jest z wykształcenia neurofarmakologiem, posiada 17-letnie doświadczenie w przedklinicznych badaniach leków. Jest niezależnym konsultantem w dziedzinie neurofarmakologii, pracującym w ramach założonej przez siebie NeuroAct Communication zajmującej się profesjonalnym konsultingiem w dziedzinie neurofarmakologii. Wcześniej współpracował z firmą Pierre Fabre Medicament. Jest autorem i współautorem ponad 120 publikacji, artykułów i raportów naukowych. Interesuje się psychoneurofarmakologią głównie leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych i analgetycznych.

Dr Newman-Tancredi wygłosił wykład na temat farmakologii „atypowości” leków przeciwpsychotycznych. Zaczął od przypomnienia znanego faktu, że kamieniem milowym w poszukiwaniach skutecznych mechanizmów antypsychotycznych było odkrycie antagonizmu wobec receptorów D2. Haloperidol okazał się skuteczny w kontrolowaniu objawów wytwórczych schizofrenii poprzez przeciwdziałanie nadmiernej stymulacji receptorów D2, wynikającej z nadaktywności dopaminergicznych projekcji w układzie mezo limbicznym.

Jednakże lek ten nie potrafi przeciwdziałać tzw. „hipofrontalności” związanej z niedomogą dopaminergicznych neuronów w układzie mezokortykalnym, przez co jego skuteczność wobec objawów negatywnych, takich jak wycofanie społeczne, spłylenie emocji czy deficyty poznawcze, okazała się być niewystarczająca. Poza tym antagonistyczne działanie wobec receptorów D2 w układzie nigrostriatalnym prowadzi do objawów pozapiramidowych, a blokada receptorów D2 w przysadce mózgowej skutkuje hiperprolaktynemią.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji zwane też atypowymi działają też na inne receptory, poza receptorami dopaminergicznymi. Złotym standardem wśród nich jest kłozapina, która posiada wysoką skuteczność przeciwpsychotyczną przy minimalnym ryzyku wystąpienia objawów pozapiramidowych. Brak objawów pozapiramidowych oraz poprawa w zakresie objawów negatywnych i funkcji poznawczych wynikają z blokowania receptorów serotoninowych 5-HT_{2A/2C} oraz dopaminergicznych DA D_{3/D4}. Skojarzenie działania antagonistycznego wobec receptorów 5-HT_{2A} z antagonizmem wobec receptorów D2 nasila transmisję dopaminergiczną, dzięki czemu mechanizm ten przeciwdziała hipofrontalności w korze przedczołowej u pacjentów ze schizofrenią. Takie właściwości mają poza kłozapiną np. risperidon, olanzapina i ziprasidon. Jednakże poza opisanym wyżej działaniem dają one poważne objawy niepożądane, np. zaburzenia metaboliczne w wyniku antagonistycznego działania na receptory histaminowe H₁ i serotoninowe 5-HT_{2C}. Stosowanie kłozapiny wiąże się dodatkowo z ryzykiem agranulocytozy.

Stąd prowadzone są dalsze poszukiwania leków o skutecznych i bezpiecznych mechanizmach działania, zwłaszcza opartych na współwystępowaniu blokady receptorów D₂ z aktywacją receptorów 5-HT_{1A} (Newman-Tancredi i wsp., 2007). Leki o takich mechanizmach działania zaliczane są do III generacji leków przeciwpsychotycznych. Są nimi aripiprazol, perospiron, bifeprunoks, lurasidon i karpiprazyna (Newman-Tancredi i wsp., 2010). Wykazują one skuteczność wobec większości objawów schizofrenii, nie dają objawów pozapiramidowych, nie powodują też istotnych zaburzeń metabolicznych, wzrostu masy ciała ani objawów ze strony układu вегетatywnego. Należy jednak zwrócić uwagę, że powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A/D2} może mieć różne nasilenie, jak i różne mogą być właściwości agonistyczno-antagonistyczne w/w związków, stąd ich profil terapeutyczny może okazać się zróżnicowany.

ARE ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS BETTER IN SCHIZOPHRENIA THAN CONVENTIONAL ONES ?

Profesor Rene Kahn jest kierownikiem Kliniki Psychiatrii i Wydziału Neurobiologii Uniwersytetu Medycznego w Utrechcie; wiceprzewodniczącym ECNP, członkiem kolegiów redakcyjnych takich czasopism jak *Schizophrenia Bulletin*, *European Neuro-psychopharmacology* czy *Early Intervention in Psychiatry* i autorem ponad 350 publikacji, w większości poświęconym patogenezie i leczeniu schizofrenii.

Profesor Kahn zapoznał słuchaczy z wynikami jednego z najważniejszych badań ostatnich lat, badania EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial). Na wstępie stwierdził, że atypowe leki przeciwpsychotyczne zostały wprowadzone do leczenia schizofrenii ponad 10 lat temu, ale dotąd, mimo licznych badań, ich przewaga nad lekami przeciwpsychotycznymi I generacji jest nadal przedmiotem dyskusji. Częściowo wynikać to może z faktu stosunkowo krótkiego ich stosowania, restrykcyjnych kryteriów włączania pacjentów do badań z zastosowaniem tych leków czy niewłaściwych punktów końcowych, przyjmowanych w większości badań. W badaniu EUFEST starano się uniknąć tych ograniczeń.

W badaniu EUFEST uczestniczyło 498 pacjentów w wieku od 18 do 40 lat, z 13 krajów europejskich, w tym z Polski, z której włączono 94 pacjentów oraz z Izraela. 40% badanych stanowiły kobiety, a 33% pacjentów nigdy wcześniej nie było leczonych neuroleptykami. Było to trwające rok badanie naturalistyczne, otwarte, z randomizacją. Do badania EUFEST włączano osoby z pierwszym epizodem schizofrenii, zaburzeń schizoaferopodobnych lub schizoaferktywnych, nigdy nie leczone przeciwpsychotycznie lub nie dłużej niż przez 2 tygodnie w poprzednim roku i/lub przez 6 tygodni w ciągu życia. Dotychczasowe badania porównujące pierwszą i drugą generację leków przeciwpsychotycznych opierały się na wyselekcjonowanych grupach osób badanych, głównie rekrutujących się spośród pacjentów przewlekłe chorych, trwały krótko, stosowano w nich zbyt wysokie dawki klasycznych neuroleptyków, wybór punktów końcowych był nieadekwatny, a odsetek wypadnięć z badania duży. Badanie EUFEST zaprojektowano w ten sposób, żeby badani pacjenci stanowili reprezentatywną grupę osób (np. nie wykluczano osób nadużywających leki); do porównań użyto haloperidolu w niskiej dawce, to znaczy nie przekraczającej 4 mg/dobę, pacjenci pozostawali w obserwacji przez 12 miesięcy, a ocenianymi na koniec badania parametrami był odsetek osób, które w badaniu utrzyma-

ły się do końca, stosując przydzielony im w wyniku randomizacji lek oraz ilość ponownych hospitalizacji, których wymagali badani. Celem badania było porównanie pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, którzy utrzymali się w leczeniu przez rok, a przyjmowali: niskie dawki haloperidolu lub 1 z 4 neuroleptyków atypowych: amisulpridu (200-800 mg), olanzapinę (5-20 mg), kwetiapinę (200-750 mg) i ziprazidon (40-160 mg).

Przedstawiono szczegółowe dane socjodemograficzne pacjentów oraz harmonogram poszczególnych wizyt w ramach 12-miesięcznej obserwacji. Wynikało z nich, że w wyniku randomizacji do każdego ramienia przydzielono po 103-105 osób, z wyjątkiem ziprazidonu, który przyjmowały 82 osoby. Średnia wieku uczestniczących w badaniu pacjentów wynosiła 26 lat. Najwięcej kobiet było w grupie przyjmującej ziprazidon (50%). Pacjenci ze schizofrenią stanowili 53% badanych, z zaburzeniami schizofrenopodobnymi 40%, a z zaburzeniami schizoafektywnymi najmniej, bo 7%. W 98% przypadków pacjenci byli leczeni w warunkach oddziału całodobowego. 33% ogółu badanych wcześniej nie stosowała żadnego leku przeciwpsychotycznego. Średni całkowity wynik w punktacji w skali PANSS wynosił 88,5 punktu, średnia dla objawów pozytywnych – 23,1 punktu, dla objawów negatywnych – 21,2 punktu i dla objawów ogólnych – 44,1 punktu. Średnia wartość w skali CGI oceniającej natężenie choroby wynosiła 4,8 punktu, w skali GAF – oceniającej ogólne funkcjonowanie pacjenta – 40,0 punktów, w skali CDSS – mierzącej nasilenie depresji w przebiegu – schizofrenii – 5,1 punktu, a średnia wyniku uzyskanego w skali jakości życia (MANSA) wynosiła 4,0 punkty.

Główna publikacja dotycząca badania EUFEST została przedstawiona w czasopiśmie Lancet, której Rene Kahn był pierwszym autorem (Kahn i wsp., 2008). Największy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie bez względu na przyczynę, był w grupie osób leczonych haloperidolem, po 3 miesiącach terapii sięgał 50%. Ze względu na niewystarczającą skuteczność najczęściej osób przerwało leczenie w grupie otrzymującej kwetiapinę po 3 miesiącach i haloperidol od ok. 5. miesiąca terapii. Ze względu na objawy niepożądane najczęściej osób zrezygnowało z przyjmowania haloperidolu. Oceniając objawową poprawę w skali PANSS najlepsze wyniki osiągnęli pacjenci leczeni olanzapiną i haloperidolem. W skali CGI i GAF najlepsze wyniki uzyskali pacjenci leczeni amisulpridem. Badanie EUFEST przyniosło też ciekawą obserwację na temat wpływu nastawienia badacza do danego leku na wynik leczenia tym lekiem. Okazało się, że w ośrodkach, w których badacze uważali,

że haloperidol jest najgorszą opcją terapeutyczną, odsetek osób, u których przerwano leczenie haloperidolem był większy w porównaniu do odsetka osób z ośrodków, w których badacze nie prezentowali takiego przekonania. Pacjentów, którzy wymagali przyjęcia do szpitala (po randomizacji) najwięcej było w grupie przyjmujących kwetiapinę i haloperidol, najmniej w grupie ziprazidonu. Poważne działania niepożądane odnotowano u 5% stosujących haloperidol i olanzapinę, a po 3% w grupie amisulpridu i kwetiapiny. Spośród objawów pozapiramidowych najczęściej obserwowano akatyzję (haloperidol i ziprazidon) oraz objawy parkinsonowskie (haloperidol). Dysfunkcje seksualne u mężczyzn najczęściej występowały przy stosowaniu ziprazidonu, a u kobiet równie często przy stosowaniu haloperidolu, amisulpridu i olanzapiny. Największy przyrost masy ciała zaobserwowano u pacjentów, którzy przyjmowali olanzapinę (średnio 13,9 kg w ciągu roku), a najmniejszy u leczonych ziprazidonem (średnio 4,8 kg na rok). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję był najwyższy w grupach przyjmujących olanzapinę i amisulprid (Boter i wsp., 2009).

Profesor Kahn przedstawił też wnioski końcowe z badania EUFEST. Na podstawie uzyskanych wyników można przyjąć, że w ciągu pierwszego roku leczenia schizofrenii możliwa jest do uzyskania 60% redukcja punktacji w skali PANSS, uzyskanie punktacji w skali GAF rzędu 75 oraz kontynuowanie leczenia lekiem przeciwpsychotycznym u 70% pacjentów. Elementami odróżniającymi atypowe leki przeciwpsychotyczne od haloperidolu okazały się w badaniu EUFEST: mniejszy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, lepszy wynik ogólny w skalach CGI i GAF oraz mniejsze nasilenie ruchowych objawów niepożądanych. Poprawa objawowa, a także odsetek ponownych hospitalizacji nie różniły się wśród neuroleptyków atypowych, nie stwierdzono też różnic między tymi ostatnimi a haloperidolem. W podsumowaniu Rene Kahn podkreślił, że na podstawie wyników badania EUFEST możemy przyjąć, że dzięki atypowym lekom przeciwpsychotycznym możliwe jest bardziej skuteczne długoterminowe leczenie pacjentów w początkowym stadium schizofrenii.

MOOD-STABILIZING PROPERTIES OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Ostatnim prelegentem był doktor Jose Goikolea z Hiszpanii, który mówił na temat właściwości normotymicznych (*mood-stabilizing*) atypowych leków przeciwpsychotycznych. Doktor Goikolea pracu-

je jako naukowiec i psychiatra w Klinice Zaburzeń Afektywnych w Barcelonie, pod kierunkiem profesora Eduarda Viety. Jest współautorem ponad 30 artykułów i kilku rozdziałów książek. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się głównie na zagadnieniach związanych z chorobą afektywną dwubiegunową, ostatnio pracuje nad zaburzeniami procesów neurobiologicznych w pierwszym epizodzie manii. Jest laureatem Young Minds Award przyznanej mu przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne.

Na wstępie dr Goikolea przypomniał, że idealny lek normotymiczny powinien wykazywać skuteczność w leczeniu zarówno ostrej fazy, jak i w długoterminowej profilaktyce, najlepiej, żeby był skuteczny w leczeniu obu biegunów choroby afektywnej dwubiegunowej, a przynajmniej, żeby prowadził do poprawy w zakresie jednego bieguna bez negatywnego wpływu na ten drugi.

W randomizowanych badaniach klinicznych wszystkie atypowe leki przeciwpsychotyczne okazały się skuteczne w leczeniu ostrego zespołu maniakałnego. Również leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji uważane są za skuteczne w leczeniu ostrej manii, zwłaszcza haloperidol, który jest używany jako lek porównawczy w badaniach klinicznych, oceniających skuteczność neuroleptyków atypowych. Dr Goikolea podkreślił jednak, że wszystkie aktualne wytyczne zalecają w leczeniu ostrej manii stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych jako leków I rzutu, a neuroleptyki klasyczne dopiero jako leki II rzutu, ze względu na gorszy profil tolerancji tych ostatnich (głównie występowanie objawów parkinsonowskich). Na niekorzyść neuroleptyków I generacji świadczą też dane na to, że w ich przypadku ryzyko zmiany fazy na depresyjną jest większe niż dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, aczkolwiek dane te wymagają jeszcze potwierdzenia.

Jeśli chodzi o depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, to pierwszym neuroleptykiem atypowym, który okazał się skuteczny w leczeniu tej fazy choroby, zwłaszcza w zakresie poprawy snu i apetytu, była olanzapina. Obecnie najbardziej udowodnioną skuteczność w leczeniu depresji posiada kwetiapina, co wykazano w dużym badaniu Embolden (Young i wsp., 2010). Monoterapia kwetiapiną jest obecnie rekomendowana jako postępowanie I rzutu w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji dotyczących skuteczności atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu podtrzymującym choroby afektywnej dwubiegunowej. Większość z nich pochodzi z badań klinicznych prowadzonych na zlecenie

koncernów farmaceutycznych, które ubiegają się o rejestrację w nowych wskazaniach terapeutycznych. Biorąc pod uwagę ograniczenia takich badań, nie należy nie doceniać, że są one też źródłem informacji opartych na faktach. M.in. w ten sposób udowodniono skuteczność w zapobieganiu nawrotom epizodów afektywnych, zarówno w monoterapii jak i wraz z litem lub kwasem walproinowym takich neuroleptyków atypowych jak: olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon. Pozytywne wyniki w zapobieganiu nawrotom uzyskano też przy stosowaniu ziprazidonu w terapii skojarzonej z klasycznym lekiem normotymicznym. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na profilaktyczne właściwości neuroleptyków atypowych głównie w odniesieniu do manii. Jedynie kwetiapina wykazuje podobny profil skuteczności w zapobieganiu zarówno epizodom manii jak i depresji.

Za właściwości normotymiczne neuroleptyków atypowych przynajmniej częściowo odpowiada ich profil farmakologiczny. Działanie na receptory serotoninerdyczne (agonistyczne w odniesieniu do 5-HT_{1A} i antagonistyczne w stosunku do 5-HT₂) może być odpowiedzialne za działanie przeciwdepresyjne. Działanie przeciwdepresyjne może również wynikać ze stabilizacji stężenia dopaminy lub częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptorów dopaminergicznych D₂ (aripiprazol). Metabolit kwetiapiny, norkwetiapina posiada własności hamowania transportera noradrenaliny, które to zjawisko uważa się za związane z mechanizmem działania przeciwdepresyjnego leków trójpierścieniowych, leków z grupy SNRI czy reboksetyny. Poza działaniem receptorowym wykazano wzmacnianie przez neuroleptyki atypowe wewnątrzkomórkowych mechanizmów neuroprotekcyjnych, skutkujących podobnymi zmianami, z jakimi mamy do czynienia w przypadku stosowania klasycznych leków normotymicznych, głównie litu. Przykładem może być tutaj olanzapina, która wzmacnia ekspresję genu dla BDNF, bcl-2 oraz hamuje apoptozę poprzez fosforylację białka GSK-3 β .

Wykłady, zgodnie z przeznaczeniem całej sesji, miały charakter edukacyjny, stąd w części odwoływały się do powszechnie znanych faktów, jako bazy do poruszenia zagadnień nowych i mniej znanych słuchaczom. Wszystkie wykłady wzbudziły duże zainteresowanie, o czym świadczy fakt, że – oprócz pytań, które zostały zadane jeszcze w czasie trwania sesji, widać było ożywione dyskusje uczestników opuszczających salę wykładową.

PIŚMIENNICTWO

1. Boter et al, Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST). Schi Res 2009; 115: 97-103.
2. Kahn et al, Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. Lancet 2008; 371: 1085-97.
3. Newman-Tancredi A, Cussac D, Depoortère, R, Neuropharmacological profile of bifeprunox: merits and limitations in comparison with other 'third generation' antipsychotics. Curr Opin Invest Drugs 2007; 8: 539-554.
4. Newman-Tancredi A, The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: Rational and perspectives. Curr Opin Invest Drugs 2010; 11, in press.
5. Yatham.
6. Young AH, McElroy SL, Bauer M I wsp. Placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN I). Presented at th.

*Adres korespondencyjny:
Agnieszka Remlinger
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
e-mail: aremlinger@gmail.com*
