

Praca pogładowa*Review*

MAŁGORZATA RZEWUSKA

Amisulprid w leczeniu chorych na schizofrenię – podsumowanie danych, 2008*Amisulprid for Patients with schizophrenia update of evidence 2008*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Amisulprid, pochodna benzamidu, jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji. Wykazuje większe powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D_2/D_3 w strukturze limbicznej niż w prążkowiu. Małe dawki leku blokują receptory presynaptyczne D_2/D_3 , co powoduje zwiększenie transmisji dopaminergicznej, duże dawki blokują receptory postsynaptyczne osłabiając przebieżność dopaminergiczne.

Kliniczna skuteczność amisulpridu: przeciwpsychotyczna przy stosowaniu dużych dawek (400-800 mg/dz) i wpływająca na objawy negatywne w małych dawkach (50-300 mg/dz) wynika z preferencyjnego powinowactwa D_2/D_3 małych dawek oraz antagonistycznego działania na receptory postsynaptyczne dużych dawek.

Z selektywności amisulpridu do receptorów struktur limbicznej i hipokampa i niskiego powinowactwa w prążkowiu wynikają słabe działania na układ pozapiramidowy.

Badania u chorych w zaostrzeniu schizofrenii wykazały, że amisulprid działa równie silnie na objawy pozytywne jak haloperidol, flupentiksol, zyprazidon, olanzapina i risperidon i silniej niż haloperidol na objawy negatywne.

Amisulprid wyraźnie redukuje utrwalone objawy negatywne u chorych przewlekle. W badaniach długotrwałych amisulprid jest skuteczniejszy i lepiej tolerowany niż haloperidol i równie skuteczny jak risperidon i olanzapina, ale funkcjonowanie społeczne i jakość życia ulegają większej poprawie u leczonych amisulpridem.

We wszystkich badaniach wykazano dobrą tolerancję leku i niewielki wpływ na układ pozapiramidowy, na zmianę masy ciała i metabolizm glukozy i lipidów.

Nie wywiera działania diabetogennego, słabo wpływa na masę ciała.

Wpływ na poziom prolaktyny jest dawkozależny.

Amisulprid jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem pierwszego rzutu u chorych zarówno w leczeniu zaostrzenia schizofrenii, jak i w długoterminowej terapii.

SUMMARY

Amisulpride, a benzamide derivative belongs to a second generation of antipsychotics. It is characterized by higher affinity for dopaminergic receptors D_2/D_3 in the limbic rather than in the striatal regions. Amisulpride at low doses antagonize presynaptic D_2 and D_3 receptors, resulting in enhanced dopamine transmission; however at high doses block postsynaptic receptors, resulting in reduced dopamine transmission.

Clinical effectiveness of amisulpride: antipsychotic effects at high dosages (400-800 mg/d) and reducing of negative symptoms at low dosages (50-300 mg/d) is a consequence of preferential affinity for D_2/D_3 receptors at low doses and blocking of postsynaptic receptors at high doses. Amisulpride has preferential affinity for limbic and hippocampal structures and low affinity for striatal structures which may account for its low potential to induce extrapyramidal adverse effects.

Clinical trials with patients in acute phase of schizophrenia revealed that amisulpride was at least as effective in the control of positive symptoms as haloperidol, flupentixol, ziprasidone, olanzapine and risperidone, and more effective than haloperidol in the control of negative symptoms. Amisulpride significantly reduced persistent negative symptoms in long term treated patients. In the long-term treatment, amisulpride appeared to be more effective and better tolerated than haloperidol and similarly effective as risperidone and olanzapina. Quality of life and social functioning were improved significantly more with amisulpride than other antipsychotics.

All clinical trials showed good tolerability profile of amisulpride and its low influence on extrapyramidal system, weight gain and metabolism of glucose and lipids.

Amisulpride is associated with slight weight gain, and does not seem to be associated with diabetogenic effects.

Influence of amisulpride on the prolactine level is dose related.

Amisulpride is an effective and well tolerated first line atypical antipsychotic used in patients with acute schizophrenia as well as in the long-term maintenance therapy.

Słowa kluczowe: Leki przeciwpsychotyczne, amisulprid, schizofrenia

Key words: antipsychotic drugs, amisulpride, schizophrenia

Schizofrenia jest chorobą cechującą się tendencją do nawrotów, które paraliżują zdolność do normalnego życia z powodu zaburzenia miar i proporcji pomiędzy rzeczywistymi doznaniem, a wspomnieniami i ewokowanym lękiem brakiem pewności własnego „ja”. Przyczyny i mechanizmy tego pomieszania zmysłów (termin dziś tracący myszką), a raczej doznań i ocen próbujemy tłumaczyć coraz to nowymi teoriami (np. neurorozwojową).

Ale, co wiemy naprawdę? Wprowadzamy leki, badamy je, wiemy wtedy trochę więcej. Wiemy więc, że wszystkie leki skuteczne w przywoływaniu pewności co do własnej tożsamości i niwelowaniu chaosu i doznań ponadzmysłowych działają antydopaminergicznie, wiążąc się z receptorami dopaminergicznymi.

Wiemy także, że leki dopaminetyczne mogą wywołać psychozy paranoidalne, przypominające obrazem schizofrenię, mogą też generować zaburzenia formalne myślenia i osobowości, trudne do odróżnienia od objawów negatywnych schizofrenii.

Wiemy więc, że układ dopaminergiczny pełni kluczową rolę w powstawaniu nie tylko psychozy (zespołu paranoidalnego), ale i jej podłoża – objawów tzw. negatywnych, bardziej widocznych w okresie remisji produkcji psychotycznej. Czy ich przyczyna jest inna, niż związane z układem dopaminergicznym zaburzenia neuroprzeżywania?

Czy leki przeciwpsychotyczne nasilają objawy negatywne?

W leczeniu farmakologicznym schizofrenii często koncentrujemy się na uzyskaniu poprawy w stosunku do „bardziej widocznych” objawów choroby-treści wytwórczych.

Wiemy, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPP II) są lepsze, bo rzadziej inwalidyzują sprawność motoryczną, i są skuteczne przeciwojęniowo u większej liczby leczonych.

Dzisiaj dysponujemy różnymi lekami: o szerokim potencjale działań receptorowych (tzw. MARTA): klozapina, olanzapina, kwetiapina; z przewagą wpływu na układ serotonergiczny: ziprazidon, sertindol; działające na przeżywanie dopaminergiczne i serotoni-

nergiczne: aripiprazol; wreszcie działające tylko na układ dopaminergiczny: sulpiryd i amisulprid.

Co podpowiada nam badanie pacjenta?

Zwróćmy uwagę na takie elementy zaburzeń, jak pogorszenie funkcjonowania (załamanie linii życia), spadek napędu, aktywności i inicjatywy, wycofanie, unikanie, izolację, depresję, ambiwalencję, asponatniczność, zastyganie, stereotypie.

To są zaburzenia, zaliczane do objawów negatywnych, które mogą wynikać z niedomogi funkcji dopaminergicznej kory przedczołowej (trudno wyrwać się ze snu, nie można „wziąć się w garść”, wszystko traci sens i powab). Towarzysząca im nadczynność w strukturach głębokich limbicznych uwalnia zapisy emocji związane z zagrożeniem, nadmiar wspomnień. Temu zaburzeniu równowagi, niezbędnej do swobodnego funkcjonowania, towarzyszą powstające w wyniku zachwiania możliwości wyboru (kategoryzacji) objawy zaburzenia świadomości „ja”, określane z zewnątrz jako urojenia (dziania się, wpływu, odnoszące, prześladowcze) i omamy (słuchowe, pseudo-halucynacje).

Tak więc wiele z zaburzeń stwierdzanych w schizofrenii może wynikać wprost z zakłócenia równowagi czynności dopaminergicznych (Carlsson, 1995).

Działaniem najbardziej właściwym byłoby więc zastosowanie leku, który przywraca właściwe parytety funkcji dopaminergicznych oszczędzając inne, być może prawidłowo funkcjonujące, systemy przeżywania.

Wybór prowadzi więc do selektywnych antagonistów dopaminergicznych. Dysponujemy dwoma lekami o takim działaniu: sulpirydem i amisulpridem.

Obydwa cechuje wybiórczy antagonizm dopaminergiczny, nie wpływają bezpośrednio na przeżywanie serotonergiczne, noradrenergiczne, histaminowe ani glutamatergiczne.

PORÓWNANIE AMISULPRIDU I SULPIRYDU

Odkrycie działania przeciwpsychotycznego benzamidów było następstwem wprowadzenia do leczeni-

ctwa metoklopramidu, który działa przeciwwymiotnie i wykazuje właściwości przeciwwrzodowe. Długotrwałe stosowanie metoklopramidu powodowało objawy pseudoparkinsonizmu. Na drodze poszukiwań preparatu pozbawionego tego ryzyka Thominet zsyntetyzował w 1964 r. orto-metoksy-benzamid, wprowadzając do cząsteczki metoklopramidu boczny łańcuch z pierścieniem pyrolidyny i podstawiając w pierścieniu prokainy chlor z grupą sulfonamidu oraz pozbawiając go grupy aminowej. W ten sposób powstał sulpiryd. Okazało się, że sulpiryd nie jest antagonistą wobec agonistów dopaminy: wobec apomorfiny przeciwdziała jedynie wymiotom, nie działa wobec amfetaminy. W przeciwieństwie do chlorpromazyny i haloperidolu nie wywołuje katalepsji. Podjętym badaniom przydatności sulpirydu w gastroenterologii towarzyszyły badania w psychiatrii ukierunkowane na przeciwdziałanie objawom pozapiramidowym (Justin-Besançon, 1988).

Duże zaskoczenie wywołało nieoczekiwane odkrycie, że sulpiryd nie powoduje katalepsji, ale wywiera specyficzne działanie psychotropowe: przeciwpsychoetyczne, tymanoanaleptyczne i odhamowujące, przeciwne sedatywnym właściwościom neuroleptyków.

W kolejnych latach (1969-70) francuscy uczeni wykazali kolejne cechy leku, różniące go od fenotiazyn i haloperidolu (Bobon i wsp., 1977):

- szybsze działanie dużych dawek (600-1600 mg) w psychozach z pobudzeniem
- wyraźne działanie antyautystyczne w schizofrenii (300-600 mg)
- skuteczność w dystymii
- bezpieczeństwo w leczeniu długotrwałym i przeciwdziałanie późnym dyskinezom
- brak impregnacji neuroleptycznej i zespołu bierności.

Wśród kolejnych pochodnych benzamidowych szczególną wartość okazał się mieć zsyntetyzowany w 1975 roku amisulprid, wykazujący silniejsze od sulpirydu działanie aktywizujące.

Podobnie jak sulpiryd, amisulprid:

- nie wywołuje katalepsji u zwierząt
- wykazuje silne powinowactwo do receptorów D_2/D_3
- zwiększa ilość metabolitów dopaminy w strukturach mezolimbicznych i prążkowie
- nie wykazuje powinowactwa do receptorów innych układów neuroprzekaznictwa (rzadko powoduje spadki ciśnienia, objawy cholinolityczne)
- jest wydalany głównie w postaci niezmienionej i nie ulega metabolizmowi z udziałem izoenzymów CYP450
- powoduje hiperprolaktynemię
- rzadko powoduje objawy pozapiramidowe
- nie wpływa na funkcję szpiku kostnego.

Amisulprid działa słabiej sedatywnie niż sulpiryd, nie hamuje stereotypii oralnych u szczurów, a nawet stosowany w małych dawkach (2 mg/kg masy ciała) nasila lub wywołuje stereotypie (Carlsson, 1995).

Dawki amisulpridu powodujące istotną zmianę reakcji zwierząt na apomorfina są wielokrotnie niższe, niż sulpirydu (p. tabela 1).

Tabela 1. Najmniejsze dawki (mg/kg), powodujące istotną zmianę działania apomorfiny w testach zwierzęcych

Test	Amisulprid	Sulpiryd
ziewanie (Perrault i in., 1997)	0,1	10
redukcja ograniczania poruszania (Perrault i in., 1997)	0,3	10
redukcja pokonywania przeszkody (Carnoy i in., 1986)	0,125	8

Wynika to z wyższego powinowactwa amisulpridu do receptorów presynaptycznych D_3 i D_2 i większego uwalniania dopaminy. Klinicznie różnicy tej odpowiada silniejsze działanie amisulpridu aktywizujące/antyaustystyczne, i znaczniejszy wpływ na objawy negatywne (Scatton i wsp., 1997; Schoemaker i wsp., 1997). Większe powinowactwo do receptorów dopaminergicznych amisulpridu pozwala na stosowanie mniejszych dawek dobowych.

Amisulprid w porównaniu do sulpirydu gorzej rozpuszcza się w wodzie, jego objętość dystrybucji jest dwukrotnie większa, jest szybciej wchłaniany, znacznie słabiej wiąże się z białkami (mniejsze ryzyko interakcji z lekami silnie wiążącymi się z białkami) (Cokell i wp., 1996).

FARMAKOLOGIA AMISULPRIDU

Farmakodynamika

Amisulprid blokuje wybiórczo w układzie mezolimbicznym receptory dopaminergiczne D_2 i D_3 (dwukrotnie silniej receptory D_3) (Schwartz i wsp., 1993). Powinowactwo amisulpridu do receptorów układu limbicznego jest większe niż do receptorów w strukturach prążkowie. Małe dawki leku (do 10 mg/kg) blokują przede wszystkim receptory presynaptyczne, powodujące zwiększenie dopaminergii, większe dawki blokują receptory postsynaptyczne, osłabiając transmisję dopaminergiczne (Martinot i wsp., 1996).

Wykazano, że amisulprid zajmuje receptory dopaminergiczne później niż inne leki przeciwpsychoetyczne (Natesan i wsp., 2008), wiąże selektywnie receptory powierzchniowe błon, nie wiąże receptorów we-

wnątrzplazmatycznych (w odróżnieniu od haloperidolu wiążącego obydwie typy receptorów) (Guo i wsp., 2007), i szybko (po 42 sek.) dysocjuje od receptorów (Seeman, 2005).

Tabela 2. Szybkość dysocjacji (50%) LPP od receptorów D2 (Seeman, 2005)

Amisulprid	42 sek
Klozapina	15 sek
Risperidon	28 min
Haloperidol	38 min

Szybka dysocjacja od receptorów jest także cechą klozapiny (15 sek.) i kwetiapiny, i jest prawdopodobnym mechanizmem przeciwdziałającym powstawaniu późnych dyskinez.

W odróżnieniu od haloperidolu i risperidonu, a podobnie jak klozapina, amisulprid nie powoduje katalepsji, ani nie indukuje ekspresji Fos w grzbietowo-bocznym prążkowiu (katalepsja i ekspresja Fos występują po zajęciu przez haloperidol i risperidon ponad 80% receptorów D₂) (Martinot i wsp., 1996).

W przypadku klozapiny brak katalepsji tłumaczono zajęciem mniej niż 70% receptorów D₂ oraz powinowactwem do receptorów serotoninericznych 5HT₂.

Tabela 3. Powinowactwo LPP do receptorów D2-3/5HT2 i wpływ na zachowanie zwierząt w modelach psychozy (Natesan i in., 2008)

	D2/3	5HT2	Amf	Fenc	CAR	KAT
Amisulprid	4,68	> 100	4,97	18,94	20,8	> 100
Klozapina	21,03	0,18	9,97	14,25	2,26	> 60
Risperidon	0,19	0,02	0,38	0,54	0,79	1
Haloperidol	0,02	1,01	0,03	0,06	0,01	0,3

Dawka (ED50)[mg/kg] hamująca aktywność: Amf po amfetaminie, Fenc – po fencyklidynie

CAR – uwarunkowanego unikania

KAT – wywołująca katalepsję

Tabela 4. Efekty behawioralne związane z działaniem amisulpridu na układ dopaminergiczny (Natesan i in., 2008)

wpływ amisulpridu na receptory	wpływ na zachowania zwierząt
małe dawki (<10 mg/kg) wybiórcze blokowanie presynaptycznych receptorów D2 i D3 powodują zwiększenie przebieżności dopaminergicznego	zwiększone uwalnianie dopaminy w opuszczonej węchowej szczura zwiększone zużycie glukozy w korze i układzie limbicznym u szczura odwracanie ziewania i zahamowania wywołanych małymi dawkami apomorfiny
duże dawki blokują receptory postsynaptyczne hamując neuroprzebieżność dopaminergiczną	redukcja stężenia acetylocholiny odwracanie nadaktywności po dużych dawkach apomorfiny
selektywność działania w układzie limbicznym	hamuje wiązanie przez raklopryd receptorów D2 i D3 w układzie limbicznym, zwiększa syntezę dopaminy w układzie limbicznym silniej niż w prążkowiu, słabo hamuje stereotypie po apomorfynie (związane z receptorami prążkowia), silnie hamuje nadczynność (związaną z receptorami układu limbicznego), nie indukuje katalepsji (charakteryzującej blokadę receptorów postsynaptycznych prążkowia)

Przykład amisulpridu wskazuje, że nie tylko działanie na receptory 5HT₂, ale i selektywne, odpowiednie (w określonych miejscach) blokowanie receptorów dopaminergicznych może regulować zaburzenia równowagi funkcji dopaminergicznych i glutaminergicznych (Natesan i wsp., 2008).

Powinowactwo leków przeciwpsychotycznych do receptorów D₂₋₃ i 5HT₂ oraz wpływ tych leków na zachowanie zwierząt przedstawiono w tabeli 3.

Hamowanie przez leki przeciwpsychotyczne pobudzenia po fencyklidynie (model zaburzenia funkcji receptorów NMDA) wiązano z antagonizmem w stosunku do receptorów serotoninericznych 5HT₂. Dane zestawione w tabeli wskazują, że amisulprid, nie wykazujący powinowactwa w stosunku do tych receptorów, hamuje aktywność prowokowaną fencyklidyną w dawkach zbliżonych do klozapiny (Natesan i wsp., 2008).

Powiązania pomiędzy działaniem amisulpridu na receptory dopaminergiczne i zmianę zachowań u zwierząt zestawiono w tabeli 4.

Wykazano przy pomocy neuroobrazowania, że u chorych na schizofrenię istnieją znaczne różnice w uwalnianiu dopaminy i jej dostępu do receptorów w różnych rejonach mózgu. Zaburzenia funkcji do-

paminergicznych różnią się u chorych, podobnie jak i różna jest odpowiedź na leki (Vaiva i wsp., 2002).

Nadczynność w układzie mezolimbicznym może się wiązać z objawami psychozy, a niedoczynność me-zokortykalna może być podstawą deficytów funkcji poznawczych.

Ponieważ sulpiryd w zależności od dawek w różny sposób działa w różnych regionach mózgu na aktywność receptorów, to można, różnicując dawkę leku, poprawić relację pomiędzy aktywnością receptorów (Sanger i wsp., 1999).

W odróżnieniu od większości leków przeciwpsychotycznych amisulprid nie wykazuje powinowactwa z receptorami układu serotonergicznego, noradrenergicznego, histaminowych, cholinergicznych, gabaergicznych) (Schoemaker i wsp., 1997).

Farmakokinetyka

Amisulprid podany doustnie wchłania się szybko, wykazano dwa maksymalne stężenia: po jednej, oraz po 3-4 godzinach. Biodostępność w związku z efektem pierwszego przejścia wynosi ok. 48%. Wiąże się z białkami w 16%. Przeciętna objętość dystrybucji wynosi 5,8 l/kg (Dufour i wsp., 1989).

Stałe stężenie lek osiąga po 2-3 dniach. Okres półtrwania eliminacji wynosi 12 godz.

Amisulprid ulega przemianie wątrobowej w nieznacznym stopniu (demetylacja i utlenianie). Powstają dwa nieczynne metabolity.

Jest wydalany w 70% z moczem, w 20% z kałem. Klirens nerkowy u osób zdrowych wynosi 20 l/h. Podeszły wiek wywiera nieznaczny wpływ na klirens leku, ale znacznie maleje on u chorych z niewydolnością nerek (Müller i wsp., 2007).

Optymalny zakres wiązania receptorów D2 (70-80%) osiąga się stosując dawkę dobową amisulpridu w wysokości 630-910 mg.

W badaniu u 378 chorych Müller i in. (2007) wykazali liniową zależność pomiędzy dawką dobową i stężeniem leku we krwi. Optymalne stężenie terapeutyczne amisulpridu mieści się w granicach 100-320 mg/ml (mediana 235 mg/ml), odpowiadające dawce dobowej 400-800 mg (mediana 600 mg/dz). NNT wskazuje, że przy stężeniu 320 mg/ml objawy pozapiramidowe wystąpią częściej u co 11 chorego. Dawka, przy której stężenie jest niższe niż 100 mg/ml grozi brakiem skuteczności (u co 5 chorego).

BADANIA SKUTECZNOŚCI AMISULPRIDU

W badaniach klinicznych oceniano wpływ leczenia amisulpridem na objawy pozytywne, negatywne, tolerancję leku, wpływ na funkcje poznawcze, jakość życia, samopoczucie.

Badania chorych z przewagą objawów wytwórczych lub z objawami pozytywnymi i negatywnymi

Porównywano skuteczność amisulpridu w dawce dobowej 200-1200 mg z klasycznymi neuroleptykami (Ziegler, 1989; Puech i wsp., 1998; Costa e Silva, 1989; Delcker i wsp., 1990; Möller i wsp., 1997), risperidonem (Peuskens i wsp., 1999; Sechter i wsp., 2002; Hwang i wsp., 2003), olanzapiną (Martin i wsp., 2002; Mortimer i wsp., 2004; Wagner i wsp., 2005; Lecrubier i wsp., 2006) i ziprazidonem (Olie i wsp., 2006) u chorych z przewlekłą schizofrenią z nasilonymi objawami pozytywnymi (w BPRS \geq 36 punktów). Przeprowadzono badania krótkotrwałe (4-6 tyg) (Ziegler, 1989; Puech i wsp., 1998; Costa e Silva, 1989; Delcker i wsp., 1990; Möller i wsp., 1997; Martin i wsp., 2002; Mortimer i wsp., 2004; Wagner i wsp., 2005) i dłużej trwające (16-52 tyg.) (Colonna i wsp., 2000; Carriere i wsp., 2000; Speller i wsp., 1997; Hwang i wsp., 2003; Mortimer i wsp., 2004) w zaostrzeniu schizofrenii lub po zaostrzeniu.

Porównanie z klasycznymi neuroleptykami

Amisulprid wpływał na objawy pozytywne równie skutecznie jak haloperidol i silniej redukował objawy negatywne (p. tabela 5), zarówno w badaniach krótkotrwałych (Ziegler, 1989; Puech i wsp. 1998, Costa e Silva 1989; Delcker i wsp., 1990; Möller i wsp., 1997; Colonna i wsp., 2000), jak i w długotrwałych (Carriere i wsp., 2000; Speller i wsp., 1997).

W dodatku w badaniach podwójnie ślepych (Möller i wsp., 1997; Carriere i wsp., 2000) amisulprid istotnie częściej powodował co najmniej znaczną poprawę w skali CGI.

Także w metaanalizach badań (Davis i wsp., 2003; Geddes i wsp., 2000; Leucht i wsp., 2002) potwierdzono lepszy wynik leczenia amisulpridem niż haloperidolem co najmniej u chorych, u których haloperidol był stosowany w dawce dobowej przekraczającej 12 mg. Natomiast (Leucht i wsp., 2002) potwierdzono większą skuteczność amisulpridu w redukcji objawów negatywnych i ogólnych ocenianych w skali PANSS.

Porównywano (Wetzel i wsp., 1998) w podwójnie ślepej próbie amisulprid (1000 mg) i flupentiksol (25 mg). Poprawa mierzona skalą BPRS w grupie leczonych amisulpridem była większa.

Opracowanie zbiorcze badań pacjentów, u których stosowano amisulprid, haloperidol, flufenazynę lub flupentiksol (Coukell i wsp., 1996; Rein i wsp., 1996) wykazały, że amisulprid jest co najmniej równie skuteczny, jak klasyczne neuroleptyki w stosunku do objawów wytwórczych, ale powoduje mniej objawów niepożądanych oraz w odróżnieniu od tych leków działa na objawy negatywne (Danlon i wsp., 1999).

Tabela 5. Porównanie skuteczności i działań pozapiramidowych amisulpridu i innych LPP

Autor	liczba pacj.	okres bad.	dawki leków	ocena skuteczności			objawy pozapiramidowe
				łącznie	objawy POZ	NEG/SOFAS	
Ziegler 1989	40	4 tyg.	AMI 600 HALP 12	AMI=HALP	AMI=HALP		AMI<HALP
Puech i in. 1998	319	4 tyg.	AMI 100-1200 HALP 16	AMI>HALP	AMI>HALP	AMI>HALP	AMI<HALP
Costa e Silva 1989	40	6 tyg.	AMI 800-1200 HALP 20-30	AMI>HALP			AMI<HALP
Delcker i in. 1990	41	6 tyg.	AMI 500-700 HALP 20-25	AMI>HALP			AMI<HALP
Möller i in. 1997, 2000	191	6 tyg.	AMI 600-800 HALP 15-20	AMI=HALP	AMI=HALP	AMI>HALP	AMI<HALP
Colonna i in. 2000	488	rok	AMI 200-800 HALP 5-20	AMI>HALP		AMI>HALP	AMI<HALP
Carriere i in. 2000	199	4 mies.	AMI 400-1200 HALP 10-30	AMI=HALP	AMI=HALP	AMI>HALP	AMI<HALP
Speller i in. 1997	60	rok	AMI 100-800 HALP 3-20	AMI=HALP	AMI=HALP	AMI>HALP	AMI=HALP
Weltzer i in. 1998	132	6 tyg.	AMI 600-1000 FLX 15-25	AMI=FLX		AMI>FLX	AMI<FLX
Peuskens i in. 1999	228	8 tyg.	AMI 800 RISP 8	AMI=RISP	AMI=RISP	AMI=RISP	AMI=RISP
Sechter i in. 2002	310	6 mies.	AMI 400-1000 RISP 4-10	AMI=RISP	AMI=RISP	AMI=RISP AMI=RISP	AMI=RISP
Hwang i in. 2003	47	6 tyg.	AMI 400-800 RISP 4-8	AMI=RISP	AMI=RISP	AMI=RISP AMI=RISP	AMI=RISP
Martin i in. 2002	372	2 mies.	AMI 200-800	AMI=OLA	AMI=OLA	AMI=OLA	AMI=OLA
Mortimer i in. 2004		6 mies.	OLA 5-20				
Wagner i in. 2005	36	8 tyg.	AMI 400-800 OLA 10-20	AMI=OLA			AMI=OLA
Lecrubier i in. 2006	144	6 mies.	AMI 150 OLA 5-20 PLA	AMI=OLA		AMI=OLA	AMI=OLA
Olie i in. 2006	123	12 tyg.	AMI 100-200 ZIPR 80-160	AMI=ZIPR		AMI=ZIPR	AMI=ZIPR

> oznacza znaczną poprawę, = oznacza brak różnicy

Porównanie łączne badań klinicznych wskazuje na to, że działanie przeciwpsychotyczne amisulpridu (stosowanego w dawce dobowej 400-800 mg) w zaostreniu schizofrenii pojawia się szybko (po tygodniu leczenia). Zarówno po 7, jak i po 14 dniach stosowania amisulpridu poprawa (redukcja objawów w skali BPRS o 50%) nastąpiła istotnie częściej, niż u leczonych haloperidolem (Rein, 2000; McKeage i wsp., 2004).

Porównanie działania klinicznego amisulpridu i sulpirydu

Chociaż nie w pełni poznane są dotąd mechanizmy odpowiadające za różnice w działaniu klinicz-

nym amisulpridu i sulpirydu, to przewaga amisulpridu wiąże się nie tylko ze skutecznością mniejszych dawek i rzadszym występowaniem objawów niepożądanych (co pozwala go zaliczyć do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji), ale także szerszym działaniem przeciwpsychotycznym, przede wszystkim silnym wpływem przeciwmianikalnym i przeciwłękowym i większym wpływem na objawy negatywne, takie jak zubożenie, stopień uczuciowe, spadek witalności i dążeń (Bobon i wsp., 1972).

Nie przeprowadzono badań klinicznych, w których porównywano by bezpośrednio działanie obu leków.

SKUTECZNOŚĆ AMISULPRIDU W PORÓWNANIU Z INNYMI LPP II

Risperidon

W 8 tyg. RDB Peuskens i wsp. (1999) wykazał podobną skuteczność amisulpridu (800 mg/dz) i risperidonu (8 mg/dz) w redukcji objawów (BPRS), odsetki chorych z poprawą (75 i 78%), oraz chorych z dużą poprawą ($\geq 40\%$ w BPRS) (amisulpridu 67, a risperidon 58%). Wykazano istotny wpływ obydwu leków na poprawę funkcjonowania społecznego (skala SOFAS).

Podobnie wykazano porównywalne długotrwałe utrzymywanie się poprawy przy stosowaniu obydwu leków przez pół roku (Sechter i wsp., 2002), chociaż u istotnie większej liczby chorych leczonych amisulpridem, poprawę po pół roku leczenia oceniono w CGI jako co najmniej znaczną.

Potwierdzono także podobną skuteczność obydwu leków w badaniu rocznym (Rein i wsp., 2002), chociaż więcej leczonych amisulpridem (48%) ukończyło badanie niż w grupie risperidonu (36%, $p=0,033$), a poprawa przekraczająca redukcję objawów o 20% w skali PANSS była większa ($p=0,05$) wśród leczonych amisulpridem (60%) niż risperidonem (47%).

Metaanaliza badań amisulpridu i risperidonu (Peuskens i wsp., 2002) u 612 chorych wykazała większą poprawę ($p=0,011$) u leczonych amisulpridem (400-800 mg) niż risperidonem (8 mg) i haloperidolem (15-29 mg/dz).

Także większa poprawa dotyczyła chorych z bardziej nasilonymi objawami depresji (Peuskens i wsp., 2002; Rein i wsp., 1998).

Porównanie z olanzapiną

W badaniach RDB wykazano porównywalną skuteczność obu leków (Martin i wsp., 2002; Mortimer i wsp., 2004; Vanelle i wsp., 2004), zarówno w redukowaniu objawów psychozy (BPRS, PANSS, CGI), jak i stopnia poprawy funkcjonowania po 6 mies. leczenia (Mortimer i wsp., 2004).

Porównywalna była także poprawa objawów depresyjnych ocenianych w skali MARDs (Mortimer i wsp., 2004) i Calgary (Vanelle i wsp., 2004).

Obydwa leki po 4-8 tyg. stosowania korzystnie wpływały na sprawność poznawczą (Wagner i wsp., 2005). Poprawę wykazano też u leczonych przez 6 miesięcy (TMT, COWAT), ale tylko amisulprid powodował poprawę w zakresie uczenia werbalnego (AVLT) (Mortimer, 2007).

Wpływ amisulpridu na objawy negatywne

Badanie przy użyciu PET wykazało po małych dawkach amisulpridu u szczurów wzrost zużycia glukozy, zwłaszcza w układzie limbicznym. Takiego efektu nie

powodowało podawanie haloperidolu (Scatton i wsp., 1997). Natomiast w odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków amisulprid nie powodował zmian w zwojach podstawy.

Vaiva i wsp. (2002) wykazali u chorych z deficytem schizofrenicznym (≥ 4 ocenianych w skali SDS) poprawę po 4 tyg. leczenia amisulpridem (100 mg/dz), istotne zwiększenie przepływu krwi (rCBF) szczególnie w polu grzbietowo-bocznym, płatów czołowych (SPECT) oraz (niezależną od perfuzji) istotną poprawę funkcji poznawczych (fluencja słowna, TMT, szczególnie sprawność uwagi – o 68%). Wykazali ponadto większą poprawę kliniczną ocenianą w skali SANS u chorych z wtórnymi (o 56%) niż z pierwotnymi (o 40%) objawami ubytkowymi. Z poprawą rCBF w badaniu Vaiva i wsp. korelowała poprawa w zakresie objawów negatywnych afektywnych (ekspresja twarzy, spontaniczność, spłylenie ekspresji, energia). Zdaniem autorów badania przemawia to za działaniem odhamowującym małych dawek amisulpridu pod wpływem poprawy metabolizmu w obrębie płatów czołowych.

Przeprowadzono kilka randomizowanych badań wpływu amisulpridu na objawy negatywne. Szczególne znaczenie ma 6-cio miesięczne badanie RDB Loo i wsp. (1997), przeprowadzone zgodnie z wytycznymi europejskich ekspertów (Möller i wsp., 1994). Oceniono w nim u pacjentów z nasilonymi objawami (SANS ≥ 65) negatywnymi i z nieznacznie nasilonymi pozytywnymi (SAPS < 50) wpływ leczenia amisulpridem na objawy te i funkcjonowanie (tabela 6).

Porównanie amisulpridu z haloperidolem

Porównanie skuteczności stosowania przez rok amisulpridu (100-800 mg/dz) lub haloperidolu (3-20 mg/dz) wykazało podobne i nieznaczne działanie u chorych hospitalizowanych (średni wiek wynosił 63 lata) z przetrwałymi objawami negatywnymi (Speller i wsp., 1997). Byli to chorzy z co najmniej umiarkowanym nasileniem objawów negatywnych: spłaszczeniem afektu i ubóstwem mowy (w skali Manchester ≥ 4). Nasilenie objawów w SANS przekraczało 80. Poprawa po leczeniu amisulpridem była istotnie większa w zakresie spłylenia reakcji afektywnych, apatii i awolucji.

Przy leczeniu amisulpridem (50-300 mg/dz) rzadziej przerwano badanie z powodu braku skuteczności, a poprawa objawów była znamienne wyższa niż u biorących placebo. U osób biorących placebo stwierdzono nasilenie w trakcie badania objawów pozytywnych (SAPS). W okresie trzymiesięcznego badania ($n=242$) nawet małe dawki amisulpridu (50-100 mg) nie tylko przyniosły poprawę w zakresie objawów negatywnych, ale także zapobiegały zaostrzeniu objawów wytwórczych (Danlon i wsp., 1999).

Tabela 6. Porównanie wyników w skalach po półrocznym stosowaniu placebo i amisulpridu (100 mg/24h) (Loo i wsp., 1997)

Skala objawów negatywnych SANS			
	Wartość wyjściowa	Wartość po leczeniu	Ocena statystyczna różnicy
Placebo	81,5	64,8	
Amisulprid	81,9	48,4	***
spływanie afektywne	pl. 20,8 ami. 21,4	16,0 10,7	***
alogia	pl. 10,9 ami. 11,1	8,8 6,3	**
abulia, apatia	pl. 10,6 ami. 10,3	8,6 6,1	***
anhedonia	pl. 16,1 ami. 15,8	13,4 11,3	**
uwaga	pl. 5,3 ami. 5,2	4,0 2,9	*
Skala objawów pozytywnych SAPS			
Placebo	19,4	19,3	
Amisulprid	22,4	20,8	ns

Pl – placebo, ami – amisulprid

Ocena statystyczna: ns – bez różnic, * p < 0,02, ** p < 0,005, *** p < 0,002

Analizy wyników wskazują, że redukcja nasilenia objawów negatywnych pod wpływem leczenia amisulpridem nie była wynikiem poprawy objawów pozapiramidowych.

Wpływ amisulpridu na objawy depresyjne u chorych na schizofrenię

Kim i wsp. (2007) porównywali w otwartym badaniu efekt 12 tyg. leczenia risperidonem (u 45 chorych) lub zmiany na amisulprid (u 42 chorych) u pacjentów z depresją w schizofrenii. W grupie chorych, którym zmieniono lek na amisulprid stwierdzili dużą i istotnie większą niż w grupie risperidonu poprawę objawów w skali PANSS, a także lęku i depresji w skalach PANSS, Calgary i Becka.

Peuskens i wsp. (2002) porównywali poprawę objawów depresyjnych ocenianych w BPRS u chorych w zaostrzeniu (n=612), leczonych amisulpridem, haloperidolem lub risperidonem. Wykazali przewagę amisulpridu, który od 2. tygodnia stosowania redukował objawy lęku i depresji, i wpływał na objawy (depresyjny nastrój, lęk, koncentracja na funkcjach somatycznych) znacząco silniej od pozostałych leków. Wśród chorych z nasilonymi objawami depresyjnymi skuteczność amisulpridu także była większa niż haloperidolu i risperidonu.

Wpływ amisulpridu na funkcje poznawcze

W odróżnieniu od haloperidolu amisulprid u osób zdrowych nie upośledza sprawności (Legangeneux i wsp., 2000; O'Hanlon i wsp., 1999; Peretti i wsp., 1997). Korzystny wpływ amisulpridu na funkcje po-

znancze u chorych na schizofrenię wykazano w kilku badaniach (Wagner i wsp., 2005; Tyson i wsp., 2006; Wang i wsp., 2008).

Wykazano także korzystniejszy wpływ amisulpridu w porównaniu z innymi LPP II na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię (Mishara i wsp., 2004; Linden i wsp., 2007; Burns i wsp., 2002; Peuskens, 2002), a także i u chorych, u których zmieniono lek z olanzapiny i risperidonu (Mortimer i wsp., 2007). Po 13 tyg. leczenia amisulpridem chorych, którzy przedtem brali risperidon Wang i wsp. (2008) stwierdzili poza poprawą objawową także lepsze wyniki testów sprawności poznawczej, szczególnie oceniających pamięć.

Porównanie wyników stosowania przez okres 6 mies. amisulpridu i olanzapiny (Mortimer i wsp., 2007) wykazało, że leczenie przyniosło poprawę funkcji poznawczych, ale tylko w grupie amisulpridu stwierdzono istotną poprawę w teście pamięci słuchowej słownej (AVLT).

Porównanie działania LPP II (olanzapiny, kwetiapiny, klozapiny, risperidonu, amisulpridu) pod kątem wpływu na funkcje poznawcze (Tyson i wsp., 2006) wykazało, że małe powinowactwo leków do receptorów 5HT_{2A} (amisulprid, kwetiapina) koreluje z lepszą sprawnością selektywnej pamięci i lepszym przystosowaniem.

Potencjalizacja reakcji na LPP II w schizofrenii lekoopornej

Selektywność działania amisulpridu w układzie dopaminergicznym zachęca do wykorzystywania leku

jako środka potencjalizującego skuteczność kliniczną leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza o „słabym” powinowactwie do receptorów dopaminergicznych i o bogatym profilu działań receptorowych (Matthiasson i wsp., 2000). Wykazano (Bergemann i wsp., 2005), że równoczesne stosowanie amisulpridu z klozapiną nie zmienia stężenia klozapiny, ale stężenie amisulpridu po dołączeniu klozapiny wzrasta o 62% z powodu wpływu klozapiny na system transportu nerkowego.

Assion i wsp. (2008) przeprowadzili RDB w małej grupie (16) chorych na przewlekłą schizofrenię, z niepełną poprawą po klozapinie, dołączając placebo lub amisulprid w dawce 400 lub 600 mg/dz. Wykazali poprawę, zwłaszcza przy wyższej dawce leku.

W trzech badaniach prospektywnych dołączenie amisulpirydu w dawce 200-800 mg/dz przyniosło poprawę (> 20%) u 71-86% leczonych. Także raporty retrospektywne i kazuistyczne wskazują na poprawę objawową, redukcję objawów ubocznych i możliwość zmniejszenia dawki klozapiny po dołączeniu amisulpridu (Assion i wsp., 2008; Croissant i wsp., 2005; Genç i wsp., 2007; Lerner i wsp., 2005; Cook i wsp., 2004).

Wykazano, że amisulprid bardziej skutecznie niż kwetiapina potencjalizował działanie klozapiny w schizofreniach lekoopornych. Genç i wsp. (2007) w pojedynczej ślepej próbie porównali efekt dołączenia amisulpridu (do 600 mg/dz) lub kwetiapiny (do 900 mg/dz) do klozapiny (400-600 mg/dz) u 56 chorych z niepełną poprawą (z nasileniem objawów przekraczającym 45 w BPRS). Leczenie prowadzono przez 8 tyg. Badanie ukończyło 50 chorych. Stan psychiczny oceniono w SANS i SAPS, a objawy niepożądane w skalach UKU i SAS.

Stan psychiczny wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie uległ od 6 tygodnia leczenia poprawie, ale istotnie większej w grupie amisulpridu (SAPS, SANS, BPRS). Tolerancją obydwu połączenia lekowe nie różniły się.

Lenner i wsp. (2005) ocenili retrospektywnie wyniki dołączenia amisulpridu (300-1000 mg/dz) do risperidonu bądź ziprazidonu u 15 chorych z niepełną poprawą. Oceniana grupa objęła chorych z przebytymi wielokrotnymi hospitalizacjami, w większości uprzednio leczonych klozapiną lub elektrowstrząsami.

Nie obserwowano poważnych objawów ubocznych leczenia kombinowanego za wyjątkiem występowania wśród leczonych risperidonem z amisulpridem zaparcie u jednego chorego i drżenia u kolejnego pacjenta. U 12 chorych obserwowano istotną poprawę stanu psychicznego (u połowy znaczną).

Zink i wsp. (2004) opisali retrospektywne dane o 6 chorych z lekooporną schizofrenią, których leczono przez 3 lata olanzapiną z amisulpridem. Połączenie leków pozwoliło na zmniejszenie dawek o $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{5}$, co spowodowało zmniejszenie obecnych przed leczeniem objawów ubocznych (pozapiramidowych i tycia). U wszystkich chorych uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania społecznego.

Reasumując, dotychczas przeprowadzono niewiele badań terapii łączonej amisulpridem i innymi LPP II. Wyniki tych prac pozwalają jednak przyjąć, że taka łączona terapia jest dobrze tolerowana, a jej wyniki są dobre i może być użyteczna zarówno u chorych, u których celowa jest redukcja dawek LPP II (klozapiny, olanzapiny, risperidonu) z powodu działań niepożądanych, a także u chorych ze skrajną lekoopornością.

Subiektywna ocena samopoczucia i wpływ leczenia amisulpridem na jakość życia

Lambert i wsp. (2007) wykazali poprawę subiektywnego samopoczucia u 70% leczonych przez 12 tyg. amisulpridem.

Wykazano, że u leczonych amisulpridem, stosowanym w ciągu 16 tyg. (Cerriere i wsp., 2000) i przez rok (Speller i wsp., 1997) jakość życia uległa większej poprawie niż u leczonych haloperidolem.

Tabela 7. Porównanie jakości życia i funkcjonowania w badaniach amisulpridu (badania randomizowane)

Badanie (autor)	Okres badania	Dawki leku	Liczba pacjentów	Średnia zmiana w skalach (istotność różnicy)	
				QLS	GAF
Carriere i in.	16 tyg.	AMI 400-1200	91	1,0 *	
		HAL 10-30	103	0,6	
Colonna i in.	52 tyg.	AMI 200-800	370	- 0,64 *	-20 **
		HAL 5-20	118	- 0,30	-14
Loo i In.	24 tyg.	AMI 100	69		-12 *
		PL	72		-5

** p<0,001

* p< 0,05

Także poprawa w ogólnej skali funkcjonowania (GAS) po 3 miesiącach była lepsza niż u leczonych haloperidolem (Colonna i wsp., 2000), a po pół roku była wyższa niż u przyjmujących placebo (Loo i wsp., 1997). Wykazano, że długotrwałe przyjmowanie amisulpridu istotnie wpływa na pozytywny stosunek chorych do leczenia (Rzewuska i wsp., 2007) i poprawia współpracę w terapii (Linden i wsp., 2006).

Porównanie kosztów leczenia wykazało, że stosowanie amisulpridu przez pół roku powoduje zmniejszenie bezpośrednich kosztów leczenia w porównaniu z haloperidolem i risperidonem, wynikające z redukcji nawrotów i dni hospitalizacji (Nicholls i wsp., 2003).

Tolerancja amisulpridu

Amisulprid jest zazwyczaj bardzo dobrze tolerowany. Analiza wyników jedenastu badań (Coulouvrat i wsp., 1999) wykazała, że u chorych z przewagą objawów pozytywnych (n=579), biorących amisulprid w dawkach dobowych 100-1200 mg/dz (średnio 670 mg/dz), najczęstszymi objawami niepożądanymi, wymagającymi interwencji były działania pozapiramidowe (u 15%), bezsenność (u 11%), lęk (u 9%), wzrost masy ciała (u 7%), agitacja (6%).

U chorych z przewagą objawów negatywnych, biorących dawki 50-300 mg/dz (n=342), objawy niepożądane występowały równie często jak po placebo. Najczęściej występowała bezsenność (7%), wzrost masy ciała (4%), pobudzenie (4%) i objawy pozapiramidowe (4%).

Porównanie częstości działań niepożądanych amisulpridu, haloperidolu, risperidonu i olanzapiny nie wykazało istotnych różnic (Colonna i wsp., 2000; Peuskens i wsp., 1999; Mortimer i wsp., 2004; Rein i wsp., 2002; Coulouvrat i wsp., 1999; Möller, 2000; Favennec i wsp., 1996).

Różnice dotyczyły częstości poszczególnych działań niepożądanych. Objawy pozapiramidowe notowano równie często przy leczeniu amisulpridem, olanzapiną i risperidonem, ale dwukrotnie rzadziej niż u leczonych haloperidolem, który częściej wywoływał zarówno objawy pozapiramidowe mierzone w skali objawów Simpsona Augusa, jak i akatyzy (skala Barnes) oraz dyskinezy (AIDS).

Hiperprolaktynemia

W hamowaniu wydzielania prolaktyny przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki (PPP) najistotniejszą rolę odgrywa dopamina. Jej wiązanie z receptorami D₂ w błonie komórek laktotropowych powoduje redukcję prolaktynemii i ekspresję genów pośredniczących w mechanizmach wewnątrzkomórkowych. Neurony dopaminergiczne podwzgórza, pro-

wadzące dopaminę do PPP, są regulowane mechanizmem sprzężenia zwrotnego. Na sekrecję prolaktyny mogą wpływać modulatory zwiększające dopaminergiczną (m.in. serotonina, GABA, estrogeny, opioidy, substancja P).

Wszystkie LPP powodują hiperprolaktynemię z powodu powinowactwa do receptorów D₂. Im wolniejsza jest dysocjacja od receptora i im większe powinowactwo do receptorów leku i jego metabolitów oraz im wyższy stosunek obwodowej dopaminy do dopaminy w o.u.n., tym większa jest prolaktynemia i dłużej trwa.

Leki łatwo przekraczające barierę krew-płyn i szybko dysocjujące od receptorów dopaminergicznych nie powodują utrzymywania się hiperprolaktynemii (Fitzgerald i wsp., 2008).

Po godzinie od podania amisulpridu zwiększa się stężenie prolaktyny i utrzymuje się przez kilka godzin, a następnie spada. Ten szybki wzrost stężenia nie może wiązać się z wpływem na receptory DA ośrodkowe, ze względu na złą penetrację leku do o.u.n (Schmitt i wsp., 2006). Prawdopodobny jest mechanizm poprzez interakcję z P-glikoproteiną, łatwo pokonującą barierę krew-mózg (amisulprid jest substratem P-glikoproteiny) (Kristian i wsp., 2008).

Wykazano, że amisulprid nie wpływa na stężenie hormonu luteinizującego, kortyzonu ani hormonu wzrostu.

Objawy kliniczne hiperprolaktynemii częściej występują u leczonych sulpirydem i risperidonem, niż amisulpridem (Natesan i wsp., 2008; Peuskens i wsp., 2000; Rein i wsp., 2000).

U chorych z przewagą objawów pozytywnych notowano zaburzenia endokrynne związane z hiperprolaktynemią (zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, redukcja popędu seksualnego) – u 6% leczonych haloperidolem (5-30 mg/dz), 4% amisulpridem (100-1200 mg/dz) i u 8% risperidonem (1-8 mg/dz) (Coulouvrat i wsp., 1999). Leczeniu amisulpridem najczęściej towarzyszyły zaburzenia miesiączkowania (obecne u 6% leczonych kobiet), mlekotok notowano u 4% leczonych amisulpridem i risperidonem (i u 1% chorych leczonych haloperidolem). Zaburzenia funkcji seksualnych najczęściej zgłaszali leczeni risperidonem.

W badaniach długotrwałych stężenie prolaktyny wzrosło trzykrotnie w grupie (n=370) leczonych amisulpridem (200-800 mg/dz), a 1,5 raza w grupie haloperidolu (n=118, dawka 5-20 mg), brak miesiączek zgłaszały jedynie chore biorące amisulprid.

Długotrwała hiperprolaktynemia może prowadzić do demineralizacji kości (osteoporozy, osteopenii). Toteż u kobiet leczonych neuroleptykami, które nie

miesiączkują przez rok powinno się ocenić gęstość kości (Bushe i wsp., 2007; Haddad i wsp., 2004; Müller i wsp., 2006).

Układ krążenia

Stosowanie amisulpridu nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze strony układu krążenia (Wang i wsp., 2008). Odchylenie wartości ciśnienia tętniczego stwierdzano rzadko (1-3% leczonych), u podobnego odsetka, co i u leczonych haloperidolem (0-4%). Stwierdzane nieprawidłowości nie wiązały się z objawami klinicznie istotnymi (Puech i wsp., 1998; Möller i wsp., 1997). W terapii długotrwałej stwierdzono objawy niepożądane z układu serca i naczyń u 6% leczonych amisulpridem, u 23% haloperidolem i u 1% otrzymujących placebo.

U leczonych amisulpridem rzadziej obserwowano, niż u przyjmujących risperidon, objawy związane z układem krążenia, zawroty głowy, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, niedociśnienie, tachykardię (Rein i wsp., 2000).

Przyrost masy ciała

Leczeniu amisulpridem towarzyszy niewielki przyrost masy ciała. Wskazuje na to metaanaliza wyników badań (Leucht i wsp., 2004), u 1392 chorych w ciągu 10 tygodni waga wzrosła o 0,8 kg, a zmiana masy ciała nie wiązała się z wysokością dawki leku. W ciągu rocznej obserwacji masa ciała wzrosła o 1,4 kg.

Przyrost masy ciała u leczonych amisulpridem jest mniejszy niż u chorych leczonych risperidonom i olanzapiną; także u mniejszego odsetka odnotowano zwiększenie masy ciała przekraczające 7%. Amisulprid nie wywiera działania diabetogennego (Peuskens i wsp., 2004).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U leczonych amisulpridem równie rzadko jak haloperidolem i risperidonom występowały zaburzenia funkcji wątroby i neutropenia.

Skuteczność długotrwałego leczenia

Colonna i wsp. (2000) przeprowadzili otwartą próbę z losowym doбором pacjentów w celu porównania rocznego leczenia haloperidolem (5-20 mg) i amisulpridem (200-1200 mg). Leczone chorych z przewlekłą schizofrenią z zaostrzeniami: amisulprid brało 370, haloperidol 118 chorych. Oceniano poprawę (przy użyciu skal BPRS, CGI, PANSS), funkcjonowanie i jakość życia chorych. Objawy niepożądane oceniano przy pomocy powszechnie stosowanych skal (Simpson-Angus, skala akatyzy Barnes i skala AIMS).

Po porównywalnej redukcji objawów w pierwszym miesiącu leczenia oboma lekami, obserwowano większą poprawę u leczonych amisulpridem, podczas gdy stan chorych przyjmujących haloperidol nie uległ zmianie. Różnica nasilenia objawów po roku leczenia była znamienna na korzyść amisulpridu. Także odsetek chorych, u których uzyskano redukcję nasilenia objawów w BPRS o 50% był większy w grupie amisulpridu. Leczenie amisulpridem wiązało się także z większą poprawą w subskali objawów negatywnych w PANSS.

W badaniu naturalistycznym Chabannes i wsp. (1998) stosowali amisulprid u 445 chorych w wieku do 45 lat z rozpoznaniem schizofrenii (56%) i zaburzeń psychotycznych podobnych do schizofrenii (44%), trwających średnio od 7,3 lat. Lek podawano w dawce dobowej 600-1200 mg przez 3 miesiące, a następnie dokonano oceny katamnetycznej 231 chorych (52%) po dalszych 6 miesiącach. Leczenie przerwało przed upływem 3 miesięcy 27,9% pacjentów włączonych do badania, w tym 24 chorych (5,3%) z powodu niedostatecznej skuteczności, 6,1% w związku z objawami niepożądanymi. Pozostali chorzy (16,5%) zrezygnowali z leczenia z innych przyczyn (odmowa leczenia, brak współpracy, zmiana miejsca pobytu, itp.). Do oceny stanu psychicznego posłużono się CGI, skalami BPRS i PANSS.

Odnotowano poprawę, dotyczącą wszystkich podskal BPRS. Także w skali PANSS wystąpiła istotna poprawa, zarówno w podskali objawów negatywnych, jak i pozytywnych. Oceniono także adaptację społeczną przy użyciu skali PARS. Wykazano istotną poprawę zarówno po 3 miesiącach leczenia, jak i w katarzmie.

Objawy niepożądane stwierdzono u 21% pacjentów, w większości (70%) związane prawdopodobnie z lekiem. Przeważały objawy neurologiczne (35%), psychiczne (15,4%) i endokrynne (9,1%). U jednego pacjenta wystąpił złośliwy zespół neuroleptyczny.

W ocenie stanu neurologicznego stosowano skalę Simpson-Angus, odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych u chorych (251 osób) uprzednio leczonych klasycznymi neuroleptykami. U chorych nieleczonych przed rozpoczęciem badania (183 pacjentów) nie stwierdzono zmiany nasilenia objawów pozapiramidowych.

Badania własne (Rzewuska i wsp., 2007) przeprowadzono u 99 chorych leczonych amisulpridem, zastosowanym jako kolejny lek u chorych z niedostateczną poprawą i/lub objawami niepożądanymi. Większość chorych przed włączeniem do badania brała dwa LPP. Okres badania wyniósł pół roku, ukończyło je 72% chorych, tylko u 5% badanych wystąpi-

ło pogorszenie stanu psychicznego. U 80% chorych uzyskano istotną poprawę (o ponad 20%), zarówno objawów pozytywnych, jak i objawów negatywnych. Obserwowano znaczną redukcję zaburzeń pozapiramidowych. Zmiany leku dokonywano stopniowo i nie sprawiała ona istotnej trudności.

Po półrocznej obserwacji chorzy, którzy ukończyli badanie (72%) przyjmowali amisulprid w monoterapii.

Speller i wsp. (1997) porównali stan neurologiczny chorych, którym po rocznym leczeniu amisulpridem lub haloperidolem odstawiono leki. Po odstawieniu haloperidolu wystąpiły lub nasiliły się dyskinezy, zwłaszcza w obrębie mięśni twarzy, nie obserwowano natomiast dyskinez po przerwaniu leczenia amisulpridem. Chociaż badanie przeprowadzono u niewielkiej liczby chorych, wynik wskazuje na małe ryzyko wystąpienia późnych dyskinez u leczonych amisulpridem.

Wyniki metaanaliz

Rein (2000) podsumował badania amisulpridu, które opublikowano do 2000 roku. Objęły one 1358 chorych w zaostrzeniu: 905 leczonych amisulpridem, 278 haloperidolem, 113 risperidonem i 62 flupentiksolem.

Określenie skutecznych dawek na podstawie tych badań pozwoliło na ocenę, że największa różnica odsetka redukcji objawów w skalach (BPRS, PANSS) wystąpiła u leczonych dawkami dobowymi 400 i 800 mg amisulpridu, istotnie większa niż u leczonych haloperidolem (16 mg) lub małą dawką (100 mg) amisulpridu. Stosowanie dawki 1200 mg nie przyniosło większej poprawy objawowej.

Objawy pozapiramidowe podczas stosowania amisulpridu (bez względu na dawkę od 100 mg do 1200 mg/24h) były znacząco mniej nasilone, niż podczas leczenia haloperidolem (16 mg/24h).

W porównaniu do risperidonu (228 chorych) zarówno działania pozapiramidowe amisulpridu, jak i skuteczność przeciwpsychotyczna były porównywalne.

Risperidon częściej powodował objawy ze strony układu krążenia (zawroty głowy, spadki ciśnienia, tachykardię).

Wyniki porównań długotrwałych badań otwartych amisulpridu i haloperidolu u 488 pacjentów (Colonna i wsp., 2000) wykazały przewagę amisulpridu, zarówno w redukowaniu objawów po upływie miesiąca leczenia, jak i w stopniu poprawy jakości życia i funkcjonowania społecznego. Objawy niepożądane (parkinsonizm, akatyze) dwukrotnie częściej towarzyszyły leczeniu haloperidolem (28% vs 13%).

Metaanaliza badań kontrolowanych z udziałem 2211 chorych, przeprowadzona przez Leuchta (2002) wykazała, że w jedenastu badaniach amisulprid działał przeciwpsychotycznie korzystniej od klasycznych neuroleptyków, w czterech badaniach wykazano istotnie lepszy efekt niż po zastosowaniu placebo, trzy badania wskazywały na równą z KN skuteczność amisulpridu, lecz jego lepszą tolerancję (mniej przerwanych kuracji i działań pozapiramidowych).

W metaanalizie badań opublikowanych do maja 2002 Davis i wsp. (2003) ocenili wyniki 124 randomizowanych prób klinicznych leków przeciwpsychotycznych (w tym 10 LPP II) u 21020 chorych. W porównaniu do klasycznych neuroleptyków wykazano istotnie większą skuteczność, mierzoną regulacją nasilenia objawów (w BPRS lub PANSS) klozapiny (0,49), amisulpridu (0,29), risperidonu (0,25) i olanzapiny (0,21). Pozostałe leki (aripiprazol, kwetiapina, remoksypryd, sertindol i ziprasidon) działały przeciwpsychotycznie porównywalnie do klasycznych neuroleptyków. Nie wykazano istotnej różnicy skuteczności klozapiny, amisulpridu, risperidonu i olanzapiny. Wyniki te nie różniły się od przeprowadzonych wcześniej rezultatów metaanaliz (Geddes i wsp., 2000) – dane z bazy Cochrane.

Wszystkie metaanalizy wykazały zgodnie, że zarówno pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa amisulprid, risperidon i olanzapina są w schizofrenii najlepszymi lekami pierwszego rzutu.

Podsumowanie wszystkich przeprowadzonych badań pozwala na następujące konkluzje:

- amisulprid jest lekiem dostatecznie zbadanym i poznanym
- amisulprid jest lekiem przeciwpsychotycznym o skuteczności co najmniej równej innym lekom stosowanym w schizofrenii
- profil działań niepożądanych amisulpridu, wpływ na objawy negatywne i zaburzenia poznawcze pozwala zaliczyć go do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji
- jest dobrze tolerowany przy długotrwałym stosowaniu
- jest szczególnie przydatny w leczeniu chorych z nasilonymi objawami negatywnymi
- stanowi cenne uzupełnienie w receptariuszu leków przeciwpsychotycznych, stosunkowo ubogim dla chorych z psychozą przebiegającą z nasilonymi pierwotnymi objawami negatywnymi i nawrotami z nasilonymi objawami wytwórczymi
- jest lekiem pierwszego rzutu u wszystkich chorych na schizofrenię.

Jest także wyjątkowo przydatnym w leczeniu nawracających schizofrenii z objawami negatywnymi.

Przeciwwskazania

Poza nadwrażliwością na lek przeciwwskazaniem są schorzenia związane z hiperprolaktynemią: guzy prolaktynozależne (przydanków, sutka, nadnerczy, pheochromocytoma), wiek do 18 r.ż. i przekraczający 65 r.ż. (brak danych u chorych w tym wieku), ciąża, laktacja.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych, z chorobą Parkinsona.

Ostrożność należy zachować także u chorych przyjmujących leki wpływające tłumiąco na funkcje o.u.n. (narkotyki, leki przeciwbólowe, sedatywne, przeciwhistaminowe – prometażyna, barbiturany, benzodiazepiny, klonidyna), których działanie może nasilać.

Może zwiększać działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Może osłabiać działanie agonistów dopaminy (np. lewodopy).

Sposób prowadzenia leczenia, monitorowanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia celowe jest wykonanie rutynowych badań pozwalających na ocenę stanu zdrowia.

W okresie zwiększania dawki zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego krwi. Ze względu na ryzyko hiperprolaktynemii niektórzy zalecają badanie stężenia prolaktyny przed rozpoczęciem leczenia i po uzyskaniu stałej dawki.

U chorych z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 i 60 ml/min, należy stosować dawkę o połowę mniejszą, a przy klirensie pomiędzy 10-30 ml/min zmniejszoną do jednej trzeciej. Przy klirensie niższym niż 10 ml/min należy zachować szczególną ostrożność.

Ze względu na długi czas eliminacji amisulpridu w dawce dobowej do 300 mg może być stosowany raz dziennie. W przypadku stosowania większych dawek zaleca się lek w dwóch porcjach w ciągu dnia.

Stopniowe zwiększanie dawek amisulpridu nie jest niezbędne. Przy zmianie klasycznego neuroleptyku na amisulprid zaleca się (Lambert i wsp., 1999) powolną (2-3 tygodnie) redukcję dawki zmienianego leku (redukcja dawki o 1/3 co 3-7 dni) i zastępowanie go w tym czasie amisulpridem, zwiększanym o 100-200 mg. Przy zmianie leku stosowanego w postaci depot zaleca się w drugiej połowie okresu depot rozpoczęcie leczenia dawką 100-200 mg amisulpridu, zwiększenie dawki po tygodniu do 400 mg lub podanie połowy dawki neuroleptyku depot i dołączenie amisulpridu.

Wskazania do zmiany leku na amisulprid

Najczęstsze wskazania do zmiany KN na amisulprid są takie same, jak w przypadku wyboru innego leku drugiej generacji. Należą do nich (Peuskens, 2002):

- niedostateczna skuteczność KN (utrzymywanie się objawów pozytywnych, negatywnych, depresji)
- nawrót objawów
- zła tolerancja innego leku (objawy niepożądane pozapiramidowe, zaburzenia seksualne, hiperglikemia, przyrost masy ciała)
- zaburzenia ze strony układu krążenia lub krwiotwórczego, ślinotok, objawy cholinolityczne, nadmierne stłumienie
- wymagające farmakoterapii nasilone zaburzenia funkcji poznawczych
- występowanie zaburzeń afektywnych
- niedostateczna współpraca chorego w leczeniu, zwłaszcza wynikająca z reakcji dysforycznych lub objawów ubocznych.

Postępowanie po przedawkowaniu leku

W przypadku przedawkowania należy liczyć się z nasileniem działania, które może spowodować przymglenie, senność, śpiączkę, spadek ciśnienia krwi, objawy pozapiramidowe.

Należy podjąć działania podobnie jak przy przedawkowaniu innych leków (kontrola funkcji życiowych, ekg). Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest wskazaniem do podania przeciwparkinsonowskich leków antycholinergicznymi.

PODSUMOWANIE

Kliniczna skuteczność amisulpridu: przeciwpsychotyczna przy stosowaniu dużych dawek (400-800 mg/dz) i wpływająca na objawy negatywne w małych dawkach (50-300 mg/dz) wynika z preferencyjnego powinowactwa D_2/D_3 małych dawek oraz antagonistycznego działania na receptory postsynaptyczne dużych dawek (Perrault i wsp., 1997; Schoemaker i wsp., 1997)

Z selektywności amisulpridu do receptorów struktur limbicznej i hipokampa i niskiego powinowactwa w prążkowie wynikają słabe działania na układ pozapiramidowy (Schoemaker i wsp., 1997).

Badania u chorych w zaostrzeniu schizofrenii wykazały, że amisulprid działa równie silnie na objawy pozytywne jak haloperidol, flupentiksol, zyprazydon, olanzapina i risperidon (Schwartz i wsp., 1993; Wetzell i wsp., 1998; Martin i wsp., 2002; Mortimer i wsp., 2004; Olie i wsp., 2006; Möller, 2000; Peu-

skens, 2000) i silniej niż haloperidol na objawy negatywne (Möller i wsp., 1997).

Amisulprid wyraźnie redukuje utrwalone objawy negatywne u chorych przewlekłe (Danlon i wsp., 1999; Boyer i wsp., 1995; Boyer, 2000; Loo i wsp., 1997) i u osób dotychczas nieleczonych (Pailere-Martinot, 1995).

Skutecznością i bezpieczeństwem przy długotrwałym leczeniu amisulprid przewyższa haloperidol (Colonna i wsp., 2000), nie różni się od risperidonu, chociaż częściej od niego (u 77% chorych w porównaniu do 65%) przynosi znaczną poprawę. Przewyższa inne leki pod kątem wpływu na poprawę zachowań społecznych i jakość życia (Colonna i wsp., 2000; Carriere i wsp., 2000; Rein i wsp., 2002).

We wszystkich badaniach wykazano dobrą tolerancję leku i niewielki wpływ na układ pozapiramidowy, na zmianę masy ciała i metabolizm glukozy i lipidów. Rzadko występujące objawy endokrynne, związane z hiperprolaktynemią wymagają monitorowania i są jednym z najczęstszych utrudnień w stosowaniu amisulpridu.

Autorka była członkiem komitetów doradczych firm farmaceutycznych Janssen-Cilag i Pfizer oraz wykładowcą sponsorowanym przez Adamed, Akzo-Nobel, Astra-Zeneca, BMS, Janssen-Cilag, Orion, Pfizer, Sanofi-Aventis, Solvey.

PIŚMIENNICTWO

- Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(1): 24-28.
- Bergemann N, Kress KR, Frick A, Kopitz J. Amisulpride has no effect on plasma clozapine concentration. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 494-497.
- Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon D. Clinical classification of neuroleptics with special reference to their antimanic, antiautistic and ataraxic properties. *Comprehus Psychiatry* 1972; 13: 123-131.
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 68-72.
- Boyer P. Amisulpride in the treatment of chronic schizophrenics with predominant negative symptoms. w: Sacchetti E., Spano P. (red): *Advances in preclinical and clinical psychiatry*. Excerpta Medica, Mediolan, 2000, t. 2: 2-10.
- Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. Switching antipsychotic medications: General recommendations and switching to amisulpride. *Cur Med Res Op* 2002; 18(4): 201-208.
- Bushe C, Shaw M. Preevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2007; suppl.6, p. 266.
- Carlsson A. The dopamine theory revisited. w: Hirsch S, Weinberger DR (red.) *Schizophrenia*, Blackwell Sc, London 1995, 379-400.
- Carnoy P, Ravard S, Wemerman S i in. Behavioral deficit induced by low doses of apomorfine in rats: evidence for a motivational and cognitive dysfunction with discriminates among neuroleptics. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 503-509.
- Carriere P, Bonhomme D, Lempriere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 321-329.
- Chabannes JP, Pelissolo A, Farah S, Gerard D. Evaluation of the efficacy and safety of amisulpride in the treatment of schizophrenia. *L'Encephale* 1998; XXIV: 386-392.
- Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L i in. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 13-22.
- Cook B, Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 2004; 12(1): 74076.
- Costa e Silva J. Comparative double blind study of amisulpride versus haloperidol in the treatment of acute psychotic states. w Borenstein P (red.). *Amisulpride*, Paris: Expansion Scientifique Francaise 1989; 93-104.
- Coukell A, Spencer C, Benfield P. Amisulpride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996; 6: 237-56.
- Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride: a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 209-218.
- Croissant B, Hermann D, Olbricht R. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation - A case report. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38(1): 38-39.
- Danlon JM, Rein W, Fleuret O. Improvement of schizophrenia patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 610-616.
- Davis JM, Chen N, Glick JD. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-564.
- Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, Gaertner H.J. Amisulpride versus haloperidol treatment of schizophrenic patients - results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 (3): 125-130.
- Dufour A, Desanti C: Pharmacokinetics and mechanism of amisulpride. In P Borenstein, P Boyer, A Braconnier i in. (red.). *Amisulpride (43-51)* Paris: Expansion Scientifique Francaise, 1989.
- Favenec C, Rein W, Turjanski S. The safety profile of amisulpride, an "atypical" antipsychotic. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 4-11.
- Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: with is the connection? A review article. *J Psychopharmacology* 2008; 22: 12-19.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-1376.
- Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study. *Advances in Therapy* 2007; 24(1): 1-13.
- Guo N, Guo W, Guillin O, Laruelle M, Javitch J, Ravport S. The surface D2-binding profile of the atypical antipsychotic drug amisulpride. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2007; 27 (1).
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64(20): 2291-2314.

28. Hwang TJ, Lee SM, Sun HJ, Lin HN i in. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients. A double-blind pilot study in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 2003; vol 102(1): 30-36.
29. Justin-Besançon L, Herrmann M. Die Benzamide-Entdeckung und Entwicklung in der Psychiatrie. W: Linde O (red.) *Pharmacopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tila Verlag, Klingenmünster 1988; 349-371.
30. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Yoon BH i in. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: A randomized, open-label, controlled trial. *Progress in Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2007; 31(7): 1504-1509.
31. Kristian L, Broeng ET. A review in the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacology* 2008; 57-169.
32. Lambert M, Naber D, Eich FX, Schacht M, Linden M, Schimmelmann BG. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(2): 106-113.
33. Lambert M, Naber D. Amisulprid – ein atypisches Antipsychotikum in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. *Fundamenta Psychiatrica* 1999; 13: 43-61.
34. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapina compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 319-327.
35. Legagneux E, McEwan J, Wesnes KA i in. The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in elderly healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000; 14:1 64-171.
36. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U. i in. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clinical Neuropharmacology* 2005; 28(2): 66-71.
37. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual „atypical“ antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 180-190.
38. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J i in. Amisulpride is an “atypical” antipsychotic associated with low gain. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 112-115.
39. Linden M, Eich FX, Pyrkosch L. Do differences in atypical antipsychotics matter in routine practice? Medication switch from olanzapine and risperidone to amisulpride. *International Clinical Psychopharmacology* 2007; 22(3): 175-178.
40. Linden M, Scheel T, Eich FX. Improvement of patient compliance after switching from conventional neuroleptics to the atypical neuroleptic amisulpride. *J Psychopharmacology* 2006; 20(6): 815-823.
41. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M i in. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 18-22.
42. Martin S, Loo H, Peuskens J, Thirumala S, Giudicelli A i in. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapina in the treatment of schizophrenia: short-term results at two monts. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 355-362.
43. Martinot J, Paillere-Martinot M, Poirer M, Dao-Castellana M, Loo H, Maziere B. In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacol* 1996; 124: 154-158.
44. Matthiasson P, Costa DC, Erlandsson K. Increased dopamine D2 receptor binding in the basal ganglia after augmenting clozapine treatment with amisulpride. An 123-I-IBZM SPECT-study. *J Psychopharmacol* 2000; 14S, pp. A57.
45. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride, a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18(13): 933-956.
46. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004; 55(10): 1013-1022.
47. Möller H.J, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology* 1997; 132: 396-401.
48. Möller H.J. Amisulpride: a review of its efficacy in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101: 17-22.
49. Möller HJ, van Praag HM. Aufdembrinke Band the Working Group on Negative Symptoms in schizophrenia. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials. *Psychopharmacology* 1994; 115: 221-228.
50. Mortimer A, Martin S, Loo H. Peuskens J. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(2): 63-9.
51. Mortimer AM, Joyce E, Balasubramaniam K, Choudhary PC, Saleem PT. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 2007; 22(7): 445-454.
52. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S, Eich FX, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatric Res* 2007; 41(8): 673-679.
53. Müller MJ, Regenbogen B, Sachse J, Eich FX, Härtter S, Hiemke C. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: A therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(2): 410-46.
54. Natesan S, Reckless GE, Barlow KBL, Nobrega JN, Kapur S. Amisulpride the atypical antipsychotic – comparison to haloperidol, risperidone and clozapine. *Schiz Research* 2008; 105(1-3): 224-235.
55. Nicholls CJ, Hale AS, Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with schizophrenia. *J Drug Assess* 2003; 6(2): 79-89.
56. O'Hanlon JF, Ramackers JG, Lowerens JW, Rosewzweig P. Amisulpride and haloperidol effects on affective, cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; t.2, XXI Kongres CINP, Glasgow 1998; 169-170 (poster).
57. Olie JR, Spina E, Murray S, Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacology* 2006; vol 21(3): 143-151.
58. Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J of Psychiatry* 1995; 152: 130-133.
59. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grange D, Patat A, Rosenzweig P. Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1997; 131(4): 329-338.
60. Perrault G, Depoortere R, Morel E i in. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 73-82.
61. Peuskens J. Switching to amisulpride. *Current Med Res Op* 2002; 18(3): 23-28.
62. Peuskens J, Bech P, Möller HJ i in. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 88: 107-117.
63. Peuskens J, Lancrenon S, Rein W. Metabolic control in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a subanalysis of a comparative trial of amisulpride and olanzapine [abstract no.P02.434] 24th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum; 2004 Jun 20-24; Paris.
64. Peuskens J, Möller HJ, Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophre-

- nia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacology* 2002; 12(4): 305-310.
65. Peuskens J. Switching approach in the management of schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15, suppl. 4: 15-20.
 66. Puech A, Fleurot O, Rein W i in. Amisulpride in the treatment of acute exacerbations of subchronic or chronic schizophrenia: a dose-range finding study. *Acta Psychiatrica Scand* 1998; 98: 65-72.
 67. Rein W, Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety profile of amisulpride in short- and long-term use. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 23-27.
 68. Rein W, Fleurot O. Efficacy of amisulpride vs risperidone in the long-term treatment of chronic schizophrenia: results from a 12 month double-blind study [abstract no.P2.113]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(3): 302.
 69. Rein W, Fleurot O, Turjanski S. Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1998; 13 (suppl. 4): 309.
 70. Rein W, Turjanski S, Fleurot O. Amisulpride in the treatment of productive schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6 (suppl. 4): 105-6.
 71. Rein W. Clinical profile of amisulpride in acute schizophrenia. w: Sacchetti E, Spano P. *Advances in preclinical and clinical psychiatry*. Excerpta Medica, Mediolan 2000; 2: 2-10.
 72. Royal College of Physicians. *Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment*. London, 1999, RCP.
 73. Rzewuska M, Kuczyński W, Luks M. Ocena skuteczności i tolerancji amisulpridu u pacjentów ze schizofrenią: wyniki 6-miesięcznego otwartego badania klinicznego. *Psychiatr Pol* 2007; T XXXVIII (3): 453-468.
 74. Sanger D, Perrault G, Schoemaker H, Scatton B. *Pharmakologische Befunde mit Amisulprid*. *Psychopharmakotherapie* 1999; 6 (suppl. 9): 5-8.
 75. Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, Oblin A, Perrault G, Sanger D, Schoemaker H. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Inter Clin Psychopharmacology* 1997; 12, (suppl. 2): 29-36.
 76. Schmitt U, Abou El-Ela A, Guo LJ, Glavinas H i in. Cyclosporine A (CsA) effects the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the atypical antipsychotic amisulpride probably via inhibition of P-glycoprotein. *J Neurol Trans* 2006; 113: 787-801.
 77. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 83-97.
 78. Schwartz J, Levesque D, Martres M, Sokoloff P. Dopamine D3-receptor: basic and clinical aspects. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 295-314.
 79. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O i in. Amisulpride vs risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(6): 1071-81.
 80. Seeman P. An update of fast-off dopamine D₂ atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1984-1985.
 81. Speller JC, Barnes TRE, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterized by persistent negative symptoms. Amisulpride vs haloperidol. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 64-68.
 82. Tyson PJ, Laws KR, Flowers KA, Tyson A, Mortimer AM. Cognitive function and social abilities in patients with schizophrenia; relationship with atypical antipsychotics. *Psychiatry and Clin Neurosciences* 2006; 60: 473-479.
 83. Vaiva G, Thomas P, Llorca PM i in. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002; 20, 115(1-2): 37-48.
 84. Vanelle JM, Douki S. An 8-week double blind, randomized trial comparing amisulpride and olanzapine in schizophrenic patients with depression. Schizodep Study Group [abstract plus poster no. P01.425] 24th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum; 2004, Jan 20-24; Paris.
 85. Wagner A, Quednow BB, Westheide J, Schlaepfer TE, Maier W i in. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: Randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(2): 381-390.
 86. Wang YC, Yang CCH, Bai YM, Kuo TBJ. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agent to amisulpride and olanzapine. *Neuropsychobiology* 2008; 57(4): 200.
 87. Wang YT, Chiu NY, Jou SH, Kuang Yang Y, Hui Lee I i in. Effects of amisulpride on the cognitive function of patients with schizophrenia who switched from risperidone. *Inter J Psychiatry Clin Practice* 2008; 12(3): 180-186.
 88. Wetzel H, Gründer G, Philipp M, Hillert A, Gattaz WF, Sauer H, Adler G, Schröder J, Rein W, Benkert O. Amisulpride versus flupentixol in the treatment of schizophrenia with predominantly positive symptomatology; a double blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. *Psychopharmacology* 1998; 137: 223-232.
 89. Ziegler B. Study of the efficacy of a substituted benzamide, amisulpride, versus haloperidol, in productive schizophrenia. w: Borenstein P, Boyer A, Braconnier i in. (red.). *Amisulpride*, Paris: Expansion Scientifique Francaise 1989; 73-92.
 90. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 56-58.

Adres korespondencyjny:

Małgorzata Rzewuska

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii

Instytut Psychiatrii i Neurologii

02-957 Warszawa, Al. Sobieskiego 9

(22) 651-93-12 rzewuska@ipin.edu.pl
