

Leki antypsychotyczne drugiej generacji: podobieństwa i różnice

Second generation antipsychotics: similarities and differences

Marek Jarema¹, Janusz Rybakowski², Jerzy Landowski³

¹ Z III Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

² Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

³ Z I Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Smoczyński

Second generation antipsychotics share some similarities but display also differences in their action. The pharmacological profile as well as the clinical efficacy and tolerability of these drugs currently on the market in Poland have been described. The analysis of their properties reveals distinct differences between the drugs. Those differences underline the value of the medications in the treatment of psychotic disorders. The differences allow tailoring the antipsychotic therapy to the individual needs of each single patient. Such a possibility to use the pharmacological agents according to the needs of the patient makes an important feature of the second generation drugs. At the same time it indicates that obvious differences in action exist inside the group.

Słowa kluczowe: leki antypsychotyczne drugiej generacji, działanie farmakologiczne, skuteczność, tolerancja

Key words: second generation antipsychotics, pharmacology, efficacy, tolerability

Leki antypsychotyczne drugiej generacji (LIIG) na trwałe zagościły w codziennej praktyce psychiatrycznej. W ciągu ostatniej dekady znaczna liczba publikacji naukowych dowodzi ich dobrej skuteczności i tolerancji; pokrywa się to z doświadczeniem praktycznym stosowania tych leków, głównie u chorych na schizofrenię. Wiele miejsca poświęca się dyskusji nad różnicami między tymi lekami a klasycznymi (typowymi) lekami neuroleptycznymi. Dyskusja ta jest niekiedy emocjonalnie zabarwiona i bogata w argumenty, także pozamedyczne. Większość autorów ujmuje te leki w jedną grupę, podczas gdy zarówno właściwości farmakologiczne, jak i dotychczasowa praktyka kliniczna coraz częściej dowodzą wyraźnych różnic w ich działaniu. Dlatego postanowiono zestawić informacje dotyczące trzech najważniejszych aspektów działania tych LIIG, które są dostępne w Polsce – działania farmakologicznego, skuteczności

i tolerancji risperidonu, olanzapiny, kwetiapiny i amisulprydu, opierając się wyłącznie na badaniach naukowych (tzw. medycyna oparta na faktach).

Już sama próba zdefiniowania LIIG napotyka trudności, konieczne są bowiem uzupełnienia i komentarze, co z kolei sprawia, że zaczynamy zastanawiać się nad homogennym charakterem tej grupy leków. Np. wymieniając niektóre tylko kryteria ich atypowości: skuteczne działanie na objawy negatywne, skuteczność stosowania u chorych lekoopornych, niepowodowanie objawów pozapiramidowych, niewywołanie objawów hiperprolaktynemii, konieczne jest wyjaśnienie, że nie do wszystkich leków tej grupy to się odnosi. Stawia to pod znakiem zapytania jednolity charakter grupy leków określanych jako LIIG.

Celem niniejszej publikacji jest próba uwidocznienia podobieństw i różnic pomiędzy poszczególnymi LIIG. Na podstawie zawartych informacji Czytelnik będzie mógł przekonać się, że LIIG to w istocie zbiór preparatów znacznie zróżnicowanych w działaniu. Dlatego m.in. dobór leku powinien być poprzedzony dokładną analizą sytuacji klinicznej i oparty na dokładnej znajomości leku.

1. Właściwości farmakologiczne LIIG i ich implikacje kliniczne

W tej części omówione zostaną LIIG: amisulpryd, kwetiapina, olanzapina i risperidon. Omówione i porównane będą jedynie niektóre ich właściwości farmakodynamiczne (wiązania z receptorami) oraz podstawowe, z punktu praktyki lekarskiej, cechy farmakokinetyczne.

1.1. Wiązanie z receptorami wybranych układów neuroprzekaźnikowych. Powinowactwo leku do miejsca receptorowego oceniane jest metodami *in vitro* i *in vivo*. Najczęściej mierzone jest wartością stałej inhibicji (K_i) hamowania przez lek wiązania z receptorem określonego ligandu lub wartością stałej dysocjacji (K_d), gdy ocenia się bezpośrednio wiązanie receptora ze znakowanym izotopowo lekiem. Wartość K_i zależy w dużym stopniu od zastosowanego ligandu. Dlatego bardziej miarodajne wyniki, szczególnie gdy porównuje się powinowactwa do różnych receptorów, daje wartość stałej K_d . Aby przewidzieć znaczenie kliniczne wiązania danego leku z określonym receptorem, należałoby określić jego stężenie w miejscu receptorowym. Posługujemy się tu jedynie pośrednimi danymi, jak stężenie leku w płynach ustrojowych: osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto zakłada się, iż znamienne efekty dać mogą jedynie wiązania z tymi receptorami, dla których stałe dysocjacji są najniższe i zbytnio od siebie nie odbiegają.

W tabeli 1, opierając się na dostępnej literaturze [1–7], dla każdego z omawianych leków nowej generacji zaznaczono te efekty receptorowe, które mogą mieć znaczenie przy stosowaniu ich w dawkach zbliżonych do terapeutycznych. Wszystkie one związane są z działaniem antagonistycznym.

Tabela 1

Leki przeciwpsychotyczne II generacji – istotne działanie antagonistyczne wobec wybranych receptorów

Receptor	amisulpryd	kwetiapina	olanzapina	risperidon
D ₂	+	+	+	+
5-HT _{2A}	0	+	+	+
5-HT _{2C}	0	0	+	0
M ₁	0	+	+	+
M ₄	0	+	+	+
H ₁	0	+	+	0
M ₃	0	0	+	0

0 – brak istotnego działania

+ – istotne działanie w stężeniach stosowanych w leczeniu

Omawiane leki bez wyjątku wykazują wysokie powinowactwo do receptora D₂ oraz – z wyjątkiem amisulprydu – receptora 5-HT_{2A}. Amisulpryd spośród nich wszystkich jest najbardziej selektywny: poza działaniem na wymieniony receptor D₂ działa w sposób istotny jeszcze tylko na receptor D₃. Atypowość amisulprydu może się wiązać ze zróżnicowanym wpływem leku na układ dopaminergiczny w różnych strukturach mózgowych, z tego względu niektórzy zaliczają lek do grupy tzw. stabilizatorów układu dopaminergicznego. Olanzapina i kwetiapina są antagonistami wielu receptorów, risperidon działa bardziej wybiórczo, szczególnie na receptor 5-HT_{2A}. Na podstawie profilu działania receptorowego leki przeciwpsychotyczne nowej generacji próbuje się podzielić na trzy grupy [8] (tabela 2).

Tabela 2

Klasyfikacja leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji

Grupa leków przeciwpsychotycznych	Przedstawiciele
Selektywni antagoniści receptora D ₂ /D ₃ (stabilizator układu dopaminowego)	amisulpryd
Antagoniści serotoniny/dopaminy/receptora 5α ₁ (serotoniny/dopaminy/antagonista – 5α ₁)	risperidon
Leki przeciwpsychotyczne o działaniu skierowanym na wiele receptorów (multitarget receptor binding antipsychotics – MABTAs)	kwetiapina olanzapina

Podział ten nie wyczerpuje wszystkich różnic pomiędzy lekami II generacji. Różnice te prawdopodobnie determinują odmienną profilu objawów ubocznych, także działania terapeutycznego. Niekiedy, jak można sądzić, te same efekty osiągnąć są poprzez odmiennie mechanizmy farmakologiczne.

Podobnie jak w przypadku klasycznych leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków), skuteczne działanie LIIG na wytwórcze objawy psychotyczne (pozytywne) należy wiązać przede wszystkim z blokowaniem postsynaptycznych receptorów D_2 [9, 10]. W dawkach leczniczych wiążą się one z około 70% receptorów D_2 w prążkowie (badania PET i SPECT) [11, 12]. Wyjątek stanowią klozapina i kwetiapina, dla których odsetki wynoszą odpowiednio: 0–50% i 4–50% w zależności od zastosowanego radioligandu [cyt. wg. 13]. Stężenie endogennej dopaminy w układzie limbicznym jest 10-krotnie niższe niż w prążkowie, należy więc spodziewać się, iż oba te leki blokują receptory D_2 w układzie limbicznym w istotnie większym stopniu.

Kwetiapina jest dosyć „luźno” związana z receptorem D_2 – kompleks lek-receptor ulega szybkiej dysocjacji. Tłumaczyć ma to rzadkie występowanie objawów pozapiramidowych w trakcie zażywania tych leków [13]. Zmniejszone ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych w czasie stosowania leków drugiej generacji z grupy SDA i MARTA związane jest z silnym działaniem antagonistycznym wobec receptora $5-HT_{2A}$ w porównaniu z blokowaniem receptora D_2 w układzie pozapiramidowym [14]. W przypadku olanzapiny dodatkowo działanie cholinolityczne poprzez receptor muskarynowy obniża prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów. Amisulpryd wykazuje niskie powinowactwo do jąder podstawy i tym tłumaczy się brak objawów pozapiramidowych, gdy stosuje się go w niskich dawkach [3].

Silne, blokujące receptor $5-HT_{2A}$, działanie niektórych leków przeciwpsychotycznych II generacji odpowiedzialne jest, zdaniem niektórych [14, 15], za zmniejszanie nasilenia objawów negatywnych oraz poprawę funkcji poznawczych. Efekt ten miałby być związany ze zwiększonym uwalnianiem dopaminy w korze przedczołowej. Korzystny wpływ LIIG na zmniejszanie niepokoju i lęku tłumaczy się ich działaniem na receptory $5-HT_{2A}$ i $5-HT_{2C}$. Antagonizm wobec tego ostatniego może być przyczyną braku istotnego wzrostu sekrecji prolaktyny w trakcie leczenia olanzapiną.

Obserwowane klinicznie efekty przeciwdepresyjne niektórych LIIG związane są z ich działaniem blokującym autoreceptory α_2 (kwetiapina, risperidon, olanzapina), być może również heteroreceptory α_2 . Skuteczność ziprasidonu wobec objawów depresji tłumaczy się jego agonistycznym działaniem na receptor $5-HT_{1A}$ oraz antagonistycznym wobec transporterów: serotoniny i noradrenaliny [5, 16].

Przedstawiony przegląd nie wyczerpuje wszystkich mechanizmów farmakodynamicznych LIIG. Warto tu chociażby wspomnieć o potencjalizującym wpływie olanzapiny [17] na transmisję związaną z receptorem NMDA, której deficyt jest związany z patogenezą schizofrenii. Patrząc ponownie na tabelę 1 widzimy, jak heterogenną grupą pod względem farmakodynamicznym są LIIG. Zestawiając ją z tabelą 3, która ilustruje powiązania określonych działań farmakodynamicznych z odpowiednimi efektami klinicznymi, można przypuszczać, iż również pod względem działania klinicznego jest to grupa heterogenna.

Tabela 3

Kliniczne konsekwencje zablokowania poszczególnych receptorów przez leki przeciwpsychotyczne

Receptor	Możliwe korzyści	Możliwe objawy uboczne
Dopaminergiczny D ₂	Działanie przeciwpsychotyczne Szybkie czynniki zmniejszenia objawów pozytywnych	Objawy pozapiramidowe Uzrostek i funkcja prolaktyny
Serotoninergiczny 5-HT _{2A}	Zmniejszenie objawów pozapiramidowych (?) Zmniejszenie objawów negatywnych (?) Poprawa funkcji poznawczych Poprawa jakości snu	Zaburzenia seksualne
Serotoninergiczny 5-HT _{2C}	Działanie antycholesterolowe (?) Zmniejszenie wzrostu sekretji prolaktyny (?)	Przyrost masy ciała
Adrenergiczny α ₁	Nieznanie	Hipotensja ortostatyczna Odruchowa tachykardia Sedacja
Adrenergiczny α ₂	Działanie przeciwdrożdżycowe (?)	Interakcje z lekami
Histaminergiczny H ₁	Nieznanie	Sedacja Przyrost masy ciała Hipotensja
Muskarynowy M ₁ (cholinergiczny)	Zmniejszenie objawów pozapiramidowych	Zaburzenia akomodacji Suchość w jamie ustnej Zaparcie Retencja moczu Przedmiotkowe tachykardia Zaburzenia pamięci

1.2. Niektóre właściwości farmakokinetyczne. Pod względem działania farmakokinetycznego omawiane leki przeciwpsychotyczne również różnią się między sobą (tabela 4). Ma to swoje określone konsekwencje kliniczne.

Okresy półtrwania olanzapiny i risperidonu wynoszą mniej więcej 1 dobę, co pozwala na ich stosowanie w jednorazowej dawce dziennej. Mniej wygodne w dawkowaniu ze względu na stosunkowo krótkie okresy półtrwania są pozostałe leki, co wymaga co najmniej dwukrotnego ich podawania w ciągu doby.

Olanzapina i risperidon w znacznym stopniu ($\geq 90\%$) wiążą się z białkami osocza. Z tego powodu konieczne jest zachowanie ostrożności przy stosowaniu ich z lekami o podobnie wysokim powinowactwie (np. większość leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, salicylany, fenylobutazon, tolbutamid, walfaryna itd.), może bowiem dojść do znacznego zwiększenia niezwiązanej frakcji któregoś z leków i w rezultacie – efektów toksycznych.

Tabela 4

Właściwości farmakokinetyczne leków przeciwpsychotycznych II generacji

Cecha	Amisulpryd	Kwetiapina	Olanzapina	Risperidon
Pochodna:	benzamidu	dibenzodiazepiny	dibenzodiazepiny	benzoksazolu
T _{1/2} (godz.)	1-3	15	5	15
Wiązanie z białkiem (%)	77	83	93	90
Aktywny metabolit	nie	nie	nie	tak
Metabolizm (cytochrom P450)	-	CYP3A4	CYP1A2 CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4
t _{1/2}	12	7	30	20

Kwetiapina (83% wiązania), a szczególnie amisulpryd (17%) są pod tym względem bezpieczne. Żaden z omawianych leków nie działa hamująco czy indukująco na izoenzymy cytochromu P450. Amisulpryd [3] ponadto nie jest metabolizowany przez ten układ enzymatyczny. Jedynie w minimalnym stopniu podlega deetylacji i oksydacji. Nie wchodzi w żadne interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami (dotyczy to, o czym wspomniano, również leków silnie wiążących się z białkami osocza). Warto tu wspomnieć, iż z powodu znacznej wybiórczości działania receptorowego jest również bezpieczny pod względem interakcji farmakodynamicznych.

Pozostałe leki podlegają metabolizmowi przez cytochrom P450 (tabela 4). Kwetiapina metabolizowana jest przez CYP3A4, risperidon przez CYP2D6, w mniejszym stopniu 3A4. Głównym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm olanzapiny jest CYP1A2 (w znacznie mniejszym stopniu 2D6). W przypadku metabolizmu klopazapiny największy udział przypada CYP1A2, potem 2C19 i 3A4. Szczegóły na ten temat i związane z tym interakcje lekowe można znaleźć w piśmiennictwie [między innymi: 18, 19].

Kwetiapina nie wchodzi w istotne interakcje farmakokinetyczne. Jej metabolizm w nieznacznym stopniu może być hamowany przez fluoksaminę i fluoksetynę. Karbamazepina może nieznacznie obniżyć jej poziom.

Istotnego wzrostu stężenia olanzapiny można spodziewać się stosując równocześnie fluoksaminę, cymetydynę, moklobemid i kofeinę, które są silnymi inhibitorami CYP1A2. Z kolei indukcja tego izoenzymu przez karbamazepinę może obniżyć ich stężenie. Należy o tym pamiętać ustalając dawki olanzapiny.

Wzrostu stężenia risperidonu należy oczekiwać stosując równocześnie inhibitory CYP2D6, takie jak paroksetyna, fluoksetyna, moklobemid czy metoklopramid, w mniejszym stopniu trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina); obniżenia – jeżeli jest stosowana równocześnie karbamazepina.

W przypadku wszystkich omawianych leków, z wyjątkiem risperidonu, stosunkowo łatwo jest przewidzieć wynik interakcji z innymi lekami, ponieważ nie mają one aktywnych metabolitów. Główny metabolit risperidonu – 9-hydroksyrisperidon – wykazuje podobne właściwości farmakodynamiczne do związku macierzystego. Dlatego trudno przewidzieć w pełni efekt końcowy interakcji.

Przedstawiony powyżej przegląd właściwości farmakologicznych wskazuje na znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi LIIG. Nie można ich w żadnym wypadku uważać za jednolitą pod tym względem grupę. Rodzi to przypuszczenie, iż również różnią się one pod względem właściwości klinicznych, a każdy z nich z tego powodu winien znaleźć specyficzne dla siebie wskazania.

2. LIIG – podobieństwa i różnice skuteczności klinicznej w schizofrenii

Poniżej omówione zostaną badania nad skutecznością kliniczną risperidonu, olanzapiny, kwetiapiny i amisulprydu w szerokim spektrum objawów schizofrenii. Z punktu widzenia efektywności klinicznej w tej chorobie, działanie terapeutyczne istotnie wykraczające poza sam efekt antypsychotyczny stanowi istotną cechę odróżniającą LIIG od neuroleptyków typowych. W tym zakresie wykonano wiele prac konfrontujących każdy z omawianych leków z neuroleptykami typowymi, głównie haloperidolem. Przedstawione zostaną również badania dotyczące porównań między poszczególnymi lekami atypowymi.

Należy pamiętać, że badania porównawcze leków różnią się metodologicznie, tak więc jest bardzo ważne, aby wyciągać wnioski z badań prowadzonych poprawnie pod względem metody (chodzi tu o narzędzia oceny stanu chorego, dawkowanie leków, okres leczenia, kryteria poprawy). Podstawowym narzędziem oceny skuteczności klinicznej była Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), w większości badań stosowano skalę globalnej oceny klinicznej CGI, w niektórych również BPRS oraz skalę do oceny objawów depresji.

2.1. Wśród omawianych środków risperidon jest LIIG najdłużej używanym zarówno w Europie, jak i w USA, gdzie został wprowadzony w 1994 roku. W Polsce lek ten stosowany jest od ponad 5 lat. W pierwszych latach jego używania zalecane dawki w leczeniu schizofrenii wynosiły 4–10 mg/dobę, później rekomendacje zmieniły się na 2–6 mg/dobę [19, 20]. Marder i wsp. [21] zestawili wyniki dwóch amerykańskich badań wielośrodkowych dotyczących skuteczności risperidonu w schizofrenii. Wykazały one, że w porównaniu z haloperidolem, 20 mg/dobę, risperidon w dawce 6–16 mg/dobę wykazywał przewagę skuteczności klinicznej w odniesieniu do wszystkich pięciu wymiarów psychopatologicznych PANSS, takich jak: objawy pozytywne, objawy negatywne, objawy dezorganizacji, wrogość/pobudzenie oraz lęk/depresja. Szczegółowa ocena wpływu risperidonu na objawy negatywne (deficytowe), na podstawie analizy ścieżkowej, wykazała niewątpliwą skuteczność tego leku w tym zakresie, stosowanego w dawkach 4–8 mg/dobę, istotnie przewyższającą działanie haloperidolu, 20 mg/dobę [22, 23]. Korzystne działanie risperidonu (średnia dawka 5,5 mg/dobę) na objawy depresji, istotnie lepsze niż haloperidolu, 10,8 mg/dobę, wykazano ostatnio w odniesieniu do pacjentów z psychozą schizoafektywną [24]. W licznych pracach stwierdzono znaczące działanie risperidonu na zaburzenia czynności poznawczych już po kilku tygodniach leczenia. Green i wsp. [25] po raz pierwszy potwierdzili, że risperidon może poprawiać nawet tak skomplikowane czynności poznawcze, jak pamięć operacyjna. Długoterminowe działanie profilaktyczne risperidonu w schizofrenii wykazano zarówno w badaniach otwartych, jak i kontrolowanych. W ostatniej

publikacji Csernansky i wsp. [26] stwierdzili, że ryzyko nawrotu było istotnie mniejsze u chorych na schizofrenię zażywających risperidon (średnia dawka 4,9 mg/dobę) niż u przyjmujących haloperidol (średnia dawka 11,7 mg/dobę). Istnieje również szereg prac wskazujących na korzyści stosowania risperidonu w pierwszym epizodzie schizofrenii [27]. Ostatnio uważa się, że w leczeniu pierwszego epizodu u większości chorych wystarczające są dawki leku nie przekraczające 2 mg/dobę. Należy jednak zauważyć, że stosowane w opisywanych badaniach porównawczych dawki haloperidolu były istotnie wyższe niż obecnie używane. W ostatnim badaniu czynności poznawczych chorych na schizofrenię Green i wsp. [28] nie stwierdzili różnicy po 2 latach stosowania haloperidolu (średnia dawka 4,5 mg/dobę) oraz risperidonu (średnio 5,7 mg/dobę). W pracy tej jednak dawka risperidonu była wyższa od ostatnio zalecanych.

Trwają badania nad skutecznością i tolerancją postaci risperidonu o przedłużonym działaniu. Wstępne wyniki tych badań są zachęcające także i z tego powodu, że leki antypsychotyczne o przedłużonym działaniu są bardzo potrzebne w codziennej praktyce. W kontekście faktu, że większość neuroleptyków klasycznych dostępnych w formie depot jest nie najlepiej tolerowana i wymaga stosowania jednocześnie leków korygujących, możliwość leczenia risperidonem o przedłużonym działaniu jawi się jako niezwykle obiecująca.

2.2. Olanzapina wprowadzona została 2 lata później od risperidonu (również w Polsce). W leczeniu schizofrenii stosuje się ją w dawkach 5–20 mg/dobę. Skuteczność tego leku oceniano w szeregu badań wielośrodkowych obejmujących znaczną liczbę pacjentów. W największym z tych badań, wykonanym u niemal 2000 chorych, olanzapina w dawkach 10–15 mg/dobę była bardziej skuteczna w redukcji objawów psychopatologicznych schizofrenii mierzonych w PANNS niż haloperidol stosowany w średniej dawce 10 mg/dobę [29].

Ostatnia metaanaliza 4 dużych badań kontrolowanych porównujących olanzapinę z haloperidolem wykazała, że olanzapina była istotnie lepsza niż haloperidol w odniesieniu do wszystkich 5 wymiarów choroby ocenianych w PANSS [30]. W badaniu Tollefsona i wsp. [31] stwierdzono znacząco lepsze działanie olanzapiny niż haloperidolu na objawy depresyjne i deficytowe schizofrenii. Najważniejsze badanie dotyczące profilaktycznego działania olanzapiny (średnia dawka 13,6 mg/dobę) w porównaniu z haloperidolem (średnia dawka 13,5 mg/dobę) zostało przedstawione przez Trana i wsp. [32]. Ryzyko nawrotu w ciągu roku było istotnie niższe w odniesieniu do olanzapiny (19,7%) niż haloperidolu (28%). W badaniu Sangera i wsp. [33] stwierdzono również, że olanzapina wykazała przewagę kliniczną nad haloperidolem u chorych na schizofrenię z pierwszym epizodem psychotycznym. Pomiarzy w PANSS i BPRS ujawniły, że olanzapina powodowała znaczącą poprawę (ponad 40%) u ponaddwukrotnie większej liczby chorych niż haloperidol oraz działała lepiej zarówno na psychotyczne, jak i na deficytowe objawy schizofrenii. Obiecujące są próby stosowania olanzapiny w iniekcjach. Wstępne badania sugerują, że lek ten może być stosowany w leczeniu ostrych stanów psychotycznych u chorych, którzy muszą otrzymywać lek w iniekcji. Po kilku dniach stosowania domięśniowo, można przejść na formę doustną olanzapiny i kontynuować leczenie, które jest z reguły dobrze tolerowane [34].

2.3. Kwetiapina jest dostępna w USA i Europie Zachodniej od 1997 roku; w naszym kraju teoretycznie od dwóch lat, aczkolwiek jej dystrybucja odbywa się głównie przez producenta. Przyczyną tego stanu jest wysoka cena jednostkowa tego leku. Stosowany jest on w schizofrenii w dawkach 150–750 mg/dobę. Badania kontrolowane potwierdziły jego skuteczność w leczeniu objawów schizofrenii, podobną jak standardowych leków neuroleptycznych, takich jak haloperidol [35, 36]. Peuskens i Link [37] porównywali działanie kwetiapiny i chlorpromazyny, stosowanych w dawkach średnio ok. 400 mg/dobę, u hospitalizowanych chorych na schizofrenię. Oba leki działały terapeutycznie zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne schizofrenii, stwierdzono jednak tendencję do lepszych wyników, gdy podawano kwetiapinę. Działanie kwetiapiny na funkcje poznawcze, w porównaniu z haloperidolem, było tematem pracy Purdona i wsp. [38]. Oceny dokonywano po 6 miesiącach leczenia (średnia dawka kwetiapiny wynosiła 468 mg/dobę, a haloperidolu 15,5 mg/dobę). Stosowanie kwetiapiny powodowało poprawę w zakresie objawów deficytowych i depresyjnych oraz w większości testów mierzących funkcje poznawcze, podczas gdy nie obserwowano tego w przypadku haloperidolu. Wstępne obserwacje wskazują również na korzystne działanie kwetiapiny przy stosowaniu długoterminowym w schizofrenii oraz znaczną akceptację takiego leczenia przez pacjentów [39]. Cechą wyróżniającą kwetiapinę jest jej bardzo dobra tolerancja – patrz dalej.

2.4. Amisulpryd jest atypowym lekiem neuroleptycznym dostępnym w niektórych krajach Europy od 10 lat, którego dawkowanie w schizofrenii jest uzależnione od dominujących objawów psychopatologicznych. U chorych z przewagą objawów wytwórczych stosuje się dawki 400–800 mg/dobę. Badania porównawcze wykazały, że w powyższych dawkach działanie amisulprydu na objawy psychotyczne, mierzone PANSS i BPRS, jest podobne jak haloperidolu, w dawkach 15–20 mg/dobę, natomiast działanie amisulprydu na objawy negatywne jest wtedy lepsze niż haloperidolu [40]. U chorych z przewagą objawów deficytowych amisulprydu używa się w dawkach 50–300 mg/dobę. W kilku badaniach wykazano istotnie lepsze niż placebo działanie amisulprydu w takich stanach [41, 42]. W badaniu długofalowym porównującym amisulpryd, 200–800 mg/dobę, z haloperidolem, 5–20 mg/dobę, Colonna i wsp. [43] wykazali po rocznym okresie kuracji istotnie większą redukcję objawów schizofrenii mierzonych BPRS po stosowaniu amisulprydu, lepszą poprawę w zakresie objawów negatywnych mierzonych PANSS, jak również większą poprawę w zakresie funkcjonowania i jakości życia. W opublikowanej ostatnio metaanalizie kontrolowanych badań z zastosowaniem amisulprydu obejmujących ponad 2000 pacjentów Leucht i wsp. [44] stwierdzają, że istnieją przekonujące dowody wskazujące na przewagę amisulprydu nad neuroleptykami typowymi w zakresie globalnej redukcji objawów schizofrenii, a zwłaszcza objawów deficytowych. Jednocześnie podkreślają, że amisulpryd jest jak dotychczas jedynym atypowym lekiem neuroleptycznym badanym w odniesieniu do specyficznej grupy chorych na schizofrenię (z dominacją objawów negatywnych), a uzyskane wyniki wskazują na jego niewątpliwe działanie w tym zakresie. Amisulpryd wyróżnia spośród innych LIIG możliwość różnicowania jego dawek, jego wpływ na objawy depresyjne i negatywne.

2.5. Badania porównawcze. Porównanie skuteczności klinicznej dwóch LIIG, risperidonu i olanzapiny, stało się przedmiotem kilku badań zarówno otwartych, jak i kontrolowanych. W badaniu Trana i wsp. [45], trwającym 28 tygodni, porównywano risperidon w średniej dawce 7,2 mg/dobę i olanzapinę 17,2 mg/dobę. Oba leki istotnie zmniejszały nasilenie objawów schizofrenii mierzone w PANSS. Stwierdzono, że olanzapina powodowała większą redukcję objawów deficytowych mierzonych w SANS, okazało się jednak, że nasilenie tych objawów w grupie otrzymującej olanzapinę było istotnie większe już przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu otwartym trwającym 6 miesięcy, w którym oba leki stosowano w nieco niższym przedziale dawek, Ho i wsp. [46] stwierdzili podobną ich skuteczność po 4 tygodniach, natomiast wyższą risperidonu w odniesieniu do objawów psychotycznych po 6 miesiącach. W ostatnim badaniu, w którym stosowano dawki risperidonu zgodnie z nowymi zaleceniami (średnio 4,8 mg/dobę), porównując jego działanie z olanzapiną (średnio 12,4 mg/dobę), Conley i Mahmoud [47] po 8 tygodniach leczenia wykazali istotną poprawę po stosowaniu obu leków; działanie risperidonu było bardziej wyraźne niż olanzapiny w odniesieniu do objawów pozytywnych (wytwórczych) i afektywnych. Natomiast Dosenbach i wsp. [48] stwierdzili, że olanzapina powodowała istotną poprawę u 3/5 pacjentów, u których kuracja risperidonem była nieefektywna lub powodowała nasilone objawy uboczne.

Porównanie działania risperidonu i olanzapiny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię, w trakcie jednoczesnego stosowania, jako komparatora, typowych leków neuroleptycznych było tematem dwóch doniesień. W pierwszym z nich Purdon i wsp. [49] porównywali efekt risperidonu 4–10 mg, olanzapiny 5–20 mg i haloperidolu 5–20 mg stosowanych przez 12 miesięcy i stwierdzili lepsze działanie olanzapiny w porównaniu z pozostałymi lekami głównie na procesy przypominania (immediate recall). Natomiast Rybakowski i Borkowska [50] porównywali wpływ krótkotrwały (4–6 tyg.) i działanie po dłuższym okresie stosowania risperidonu (średnia dawka 4 mg/dobę), olanzapiny (średnio 12 mg/dobę) i neuroleptyków fenotiazynowych, w dawkach standardowych, na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię. Zarówno risperidon, jak i olanzapina powodowały większą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu z neuroleptykami fenotiazynowymi. Efekt risperidonu był szybszy, natomiast wpływ olanzapiny był bardziej widoczny w stosowaniu długotrwałym. Risperidon wykazywał istotną przewagę nad olanzapiną w zakresie poprawy czynności poznawczych związanych z pamięcią operacyjną.

Tylko jedno badanie dotyczy porównania skuteczności klinicznej risperidonu i kwetiapiny i jedno – risperidonu i amisulprydu. Mullen i wsp. [51] oceniali skuteczność kliniczną risperidonu (średnia dawka 4,4 mg/dobę) i kwetiapiny (średnia dawka 254 mg/dobę) podawanych przez 4 miesiące u chorych ze schizofrenią, zaburzeniem schizoafektywnym lub schizofrenopodobnym, leczonych w trybie ambulatoryjnym. Obie badane grupy chorych wykazywały podobną redukcję objawów schizofrenii mierzonych w PANSS. W grupie leczonej kwetiapiną stwierdzono natomiast większą redukcję w zakresie objawów depresji mierzonych skalą Hamiltona. Porównanie skuteczności klinicznej risperidonu w dawce 8 mg/dobę i amisulprydu, 800 mg/dobę, w leczeniu zaostrzeń schizofrenii było przedmiotem pracy Peuskensa i wsp. [52]. W obu

grupach chorych stwierdzono podobną redukcję objawów schizofrenii mierzonych w PANSS i BPRS oraz trend ($p < 0,1$), na korzyść amisulprydu, do zmniejszenia nasilenia objawów deficytowych. Jak można zauważyć, dawki obu leków były znacznie wyższe od tych, które stosuje się w leczeniu objawów negatywnych.

Jak wynika z przytoczonego przeglądu, LIIG stanowią postęp w leczeniu schizofrenii. W zakresie leczenia objawów psychotycznych ich działanie jest porównywalne z neuroleptykami klasycznymi. Natomiast istotna przewaga nowej grupy leków ujawnia się w odniesieniu do takich objawów, jak objawy deficytowe, depresyjne oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Rysują się tu wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi LIIG, co powoduje, że można dobrać indywidualnie lek dla każdego pacjenta kierując się znajomością profilu działania klinicznego poszczególnych preparatów. Istotne są też korzyści ze stosowania LIIG w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii oraz w leczeniu długotrwałym, mającym na celu zapobieganie nawrotom choroby. W tym zakresie, możliwość stosowania LIIG o przedłużonym działaniu (np. risperidon mikrosfery) jest niezwykle cenna. Z kolei zastosowanie innego LIIG – olanzapiny, w iniekcjach, rozszerza możliwości stosowania LIIG także na grupę chorych źle współpracujących z lekarzem, jeśli idzie o przyjmowanie leków, oraz chorych w ostrych psychozach. Choćby tylko te przykłady dowodzą różnic w skuteczności klinicznego stosowania poszczególnych LIIG. Wynika to zarówno ze spektrum oddziaływania klinicznego, jak i łagodnego profilu objawów somatycznych związanych z ich stosowaniem (patrz dalej).

3. Różnice w tolerancji leków II generacji

Wywoływanie objawów ubocznych przez neuroleptyki było dawniej uważane za rodzaj zła koniecznego; godzono się na obecność tych niepożądanych objawów sądząc, że są one nieodłącznym efektem działania neuroleptyków. Opracowano nawet strategię oceniania skuteczności dawki neuroleptyków po obecności i nasileniu objawów niepożądanych. Nie brano jednak pod uwagę subiektywnego aspektu takich działań, mianowicie faktu, że pacjenci bardzo cierpią z powodu uciążliwych objawów ubocznych, np. neurologicznych. Inna rzecz, że przed kilkudziesięciu laty nie dysponowano alternatywnymi, wobec klasycznych neuroleptyków, lekami, a co za tym idzie – nie sądzono, że efekt antypsychotyczny może nie być związany z wywołaniem uciążliwych objawów ubocznych.

Dobra tolerancja leków antypsychotycznych jest obecnie uważana za podstawowy warunek, niezbędny do prowadzenia nowoczesnej farmakoterapii [53–56]. Jest to też kryterium różnicujące leki klasyczne i leki atypowe. Jak wiadomo, jednym z kryteriów atypowości neuroleptyku jest niewywoływanie (lub wywoływanie w nieznacznym nasileniu) objawów pozapiramidowych czy klinicznych objawów hiperprolaktynemii. W tabeli 5 ujęto najważniejsze różnice w tolerancji leków klasycznych i leków antypsychotycznych II generacji.

Ogólnie, objawy niepożądane wywoływane przez LIIG są słabo zaznaczone i nie wymagają leczenia korygującego, najwyżej zmiany dawki leku antypsychotycznego.

Wybrane objawy uboczne neuroleptyków klasycznych i leków II generacji

Objawy	Neuroleptyki klasyczne	Leki II generacji
Pozapiramidowe	Wyraźne, uciłajliwe, wymagają leków korygujących, wyraźne zależne od dawki	Albo nie występują, albo nieznacznie nasilone, rzadko wymagają leczenia korygującego, zależne od dawki
Cholinergiczne	Niej wyraźne, uciłajliwe, wymagają leków korygujących	Rzadkie i nieznacznie nasilone, nie wymagają leczenia
Sedacja	Wyraźna, niekiedy dominująca, bardzo uciłajliwe, utrudniają funkcjonowanie, trudne do korygowania	Rzadko występuje, mało nasilone
Kręgienowe	Uciłajliwe, niebezpieczne (omdlenia, wydłużenie QT), wymagają leków korygujących	Rzadko występują, o niewielkim nasileniu
Seksualne	Wyraźne, ale rzadko notowane, znaczenie utrudniają funkcjonowanie, bardzo trudne do korygowania, często są przyczyną odstawienia leków	Rzadkie
Skórne	Rzadkie, ale uciłajliwe (wrażliwość na światło)	Bardzo rzadkie
Uzależnienie i objawy prolabilny	Bardzo uciłajliwe, groźne nasilone, wymagają zmiany leczenia lub leków korygujących, które mogą nascentraze psychoz	Rzadkie
Półne powikłania (np. półne dyskinezy)	Okolo 5%nowych przypadków bardzo uciłajliwe, trudne do leczenia	Spontaniczne zgłoszenie

Jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, że podobnie jak istnieją wyraźne różnice w działaniu klinicznym poszczególnych leków II generacji, tak też leki te różnią się profilem tolerancji. Dlatego umieszczenie leków II generacji w jednej grupie niekoniecznie jest uzasadnione, gdyż profil ich działania farmakologicznego, antypsychotycznego oraz profil tolerancji są różne.

W tabeli 6 przedstawiono niektóre objawy niepożądane występujące w trakcie zażywania LIIG dostępnych w Polsce (stan w sierpniu 2002). Ujęto te objawy uboczne, które mogą występować przy dawkowaniu zalecanym przez producentów leków.

3.1. Najczęstszymi i najbardziej niepokojącymi objawami złej tolerancji leków antypsychotycznych są objawy pozapiramidowe (EPS). Dawniej sądzono, że są one

Tabela 6

Różnice profilu tolerancji LIIG

Objawy	Risperidon	Olanzapina	Kwetiapina	Amisulpryd
Pozapiramidowe	Rzadkie, ale mogą być obecne, zależnie od dawki, wymagają korekty dawki lub leczenia korygującego	Bardzo rzadkie	Nie występują lub bardzo rzadkie	Bardzo rzadkie
Sedacja	Nie występuje	Sporadyczna i nieznacznie nasilona	Nie występuje	Bardzo rzadko, przy wysokich dawkach
Hiperprolaktynemia	Rzadko, może wymagać korekty dawki lub leczenia korygującego	Nie występuje	Nie występuje	Występuje i może wymagać zmiany leku
Hipotonia	Bardzo rzadko	Rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia seksualne	Mogą występować	Mogą występować	Nie występują	Rzadko, ale mogą wymagać zmiany leku (efekt hipoprolaktynemii)
Przyrost masy ciała	Rzadko	Drobnieżnio zwiększony, zależny też od diety i trybu życia	Znikomy lub nie występuje	Znikomy lub nie występuje

Uwaga: przez określenie „nie występują” rozumie się nieobecność objawów niepożądanych u przeważającej liczby chorych leczonych zalecanymi dawkami; poszczególne objawy mogą sporadycznie występować w indywidualnych przypadkach, co zależy od szeregu czynników – patrz uwagi w tekście.

nierozłączną cechą leczenia neuroleptycznego; szacunkowo około 90% chorych otrzymujących neuroleptyki miało takie objawy [57]. Obecnie wiemy, że warunkiem działania antypsychotycznego leku nie jest równoczesne wywoływanie objawów pozapiramidowych. Co więcej, wiemy też, że na obecność tych bardzo uciążliwych dla pacjenta objawów nie powinniśmy się godzić [58]. Uciążliwość tych objawów sprawia, że pacjenci niechętnie przyjmują leki, co z kolei jest przyczyną pogorszenia się ich stanu.

Występowanie objawów pozapiramidowych podczas leczenia LIIG jest opisywane, ale różne sposoby ich oceny utrudniają bezpośrednie porównania. W czasie leczenia risperidonem widać wyraźną zależność występowania EPS od dawki leku, przy czym przy dawkach 1–4 mg nasilenie tych objawów jest niewielkie, a przy dawkach 16 mg dziennie jest zbliżone do nasilenia po haloperidolu. Przy leczeniu olanzapiną EPS wykazują również zależność od dawki, przy czym przy dawce 15 mg dziennie u 32%

pacjentów stwierdzano te objawy, a przy dawce 7,5 mg – u około 10%. Podawanie ziprasidonu w dawce 160 mg dziennie u 25% chorych spowodowało konieczność stosowania antycholinergicznycy leków korygujących, a w dawce 80 mg dziennie – u 20%. Natomiast niemal wolna od wywoływania EPS jest kwetiapina – jedynie 8,6% chorych leczonych tym lekiem wymagało dodatkowo leków antycholinergicznycy [58, 59]. Ocena obecności i nasilenia EPS na podstawie stosowania leków przeciwparkinsonowskiczy [60] wykazała, że LIIG (risperidon, olanzapina, kwetiapina, sertindol) różni się korzystnie od haloperidolu. Ta sama analiza wskazuje też na różnice wewnątrz grupy LIIG – stosowanie leków przeciwparkinsonowskiczy jest większe u chorych otrzymujących risperidon niż pozostałe LIIG.

3.2. Późne dyskinezy są odległymi następstwami przyjmowania neuroleptyków, które działają głównie na przewodnictwo dopaminergiczne. Przypuszcza się, że leki, które wywołują nasilone EPS, mają też większą skłonność do powodowania późnych dyskinez. Dlatego należy przypuszczać, że LIIG wywołujące niewiele EPS będą też w znacznie mniejszym stopniu, niż leki klasyczne, powodować występowanie późnych dyskinez. Dane z piśmiennictwa zarówno potwierdzają tę sugestię, jak i uwidaczniają różnice pomiędzy poszczególnymi lekami. Ze względu na wspomniane wyżej różnice metodologii badań, wyniki te trudno jest bezpośrednio porównać (jedni autorzy podają wartości średnie, inni – medianę). Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez według danych z piśmiennictwa kształtuje się następująco: risperidon – 0,6% (albo 2,6%), olanzapina – 1%, kwetiapina – 0,74 (albo 2,72%) [58]. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez po leczeniu risperidonem oraz amisulprydem jest oceniane jako niskie [61, 62].

3.3. Uciążliwe objawy uboczne leczenia neuroleptykami to także objawy hiperprolaktynemii. Obrzęk gruczołów piersiowych, mlekotok, zaburzenia libido, zaburzenia cyklu miesięcznego u kobiet oraz odległe następstwa, np. osteoporoza kości, są często przez lekarzy lekceważone. Objawy te występują przede wszystkim w czasie leczenia tymi neuroleptykami, które wykazują wyraźne powinowactwo do receptorów dopaminergicznycy. Objawy hiperprolaktynemii są rzadsze podczas stosowania LIIG, a w ramach tej grupy częstość ich występowania różni się. Bardzo rzadko (opisy kliniczne) notuje się te objawy po stosowaniu kwetiapiny czy olanzapiny, częściej w czasie leczenia risperidonem lub amisulprydem. Wynika to głównie z profilu farmakologicznego działania tych leków. Ze wzrostem poziomu prolaktyny wiąże się najczęściej dysfunkcje seksualne. Wprawdzie badania porównawcze tych dysfunkcji w czasie leczenia neuroleptykami są rzadkie, jednak możliwe jest, że niektóre LIIG powodują więcej zaburzeń w tej sferze (np. risperidon stosowany u mężczyzn) niż leki klasyczne [63].

3.4. Wpływ leczenia neuroleptycznego może przejawiać się wzrostem masy ciała. Obserwuje się to zarówno u chorych otrzymujących leki klasyczne, jak i LIIG. Spośród tych ostatnich, najczęściej opisywano przyrost masy ciała w czasie leczenia olanzapiną, rzadziej risperidonem i pozostałymi lekami [64]. Średnie przyrosty

masy ciała w czasie leczenia przedstawiały się następująco: olanzapina – 4,15 kg; sertindol – 2,92 kg; risperidon – 2,1 kg; ziprasidon – 0,04 kg [65]. Oczywiście dane te należy interpretować ostrożnie, gdyż uzyskano je uśredniając wyniki wielu badań z uwzględnieniem dawki leku i okresu obserwacji. Próby porównania zmiany masy ciała w czasie leczenia LIIG (np. między olanzapiną a risperidonem, kwetiapiną lub ziprasidonem) udowadniają różny profil tolerancji tych leków. Oczywiście, istnieje szereg czynników, które mają wpływ na zmianę masy ciała w czasie leczenia: czynniki konstytucyjne, nawyki dietetyczne, tryb życia, wyjściowy indeks masy ciała, działanie farmakologiczne leków [66].

3.5. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzyca typu drugiego, są częstsze u chorych na schizofrenię. Szacuje się, że cukrzyca jest od 2 do 4 razy częstsza u chorych psychicznie [67]. W ostatnich latach sporo pisze się na ten temat, głównie w kontekście występowania cukrzycy u chorych, którzy leczeni byli niektórymi LIIG. Jedną z prób tłumaczenia częstszego występowania cukrzycy typu 2 u chorych psychicznie jest sugestia, że pacjenci ci mieli już nieprawidłową tolerancję glukozy wcześniej, a dopiero, gdy zostali włączeni do badań klinicznych leków psychotropowych, okazało się, że cierpią na zaburzenia gospodarki węglowodanowej [67].

Stosowanie leków antypsychotycznych też może się wiązać ze zmianą regulacji poziomu glukozy. Spośród LIIG, wzrost poziomu glukozy obserwowano u chorych leczonych olanzapiną, rzadziej risperidonem; wśród leczonych kwetiapiną obserwowano jedynie incydentalne przypadki nieprawidłowej tolerancji glukozy [68–72]. U pacjentów leczonych risperidonem notowano wyższe poziomy glukozy na czczo oraz po obciążeniu glukozą niż u osób z grupy kontrolnej, ale nie w porównaniu z chorymi leczonymi neuroleptykami klasycznymi [73]. Potrzebne są badania epidemiologiczne, aby móc dokładnie ocenić występowanie hiperglikemii u chorych otrzymujących leki z różnych grup [72].

3.6. Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym były opisywane na długo przed wprowadzeniem LIIG. Jest to z pozoru tylko niegroźny objaw, ponieważ może on prowadzić do niebezpiecznych zaburzeń czynności serca. Dlatego wykonywanie badania ekg powinno być wymogiem w czasie leczenia neuroleptykami. Spośród LIIG nie zarejestrowanych dotychczas w Polsce, opisywano przypadki wydłużenia odcinka Q-T w czasie stosowania ziprasidonu oraz sertindolu [74, 75]. Szczegółowa analiza dużej grupy pacjentów leczonych ziprasidonem nie dowiodła obecności powikłań typu *torsade de pointes*, nie wykazała też wydłużenia okresu QT u chorych leczonych wysokimi dawkami [76]. Risperidon może nieznacznie przedłużać odcinek QT [77]. W przypadku intoksykacji kwetiapiną obserwowano niesymptomatyczne wydłużenie odcinka QT [78]. Leczenie olanzapiną nie wpływa na wydłużenie odcinka QT [79]. Nie ma doniesień o występowaniu tego zjawiska w czasie leczenia amisulprydem. Propozycja algorytmu terapeutycznego sugeruje jednak unikanie leków, które mogą wydłużyć odcinek Q-T (np. ziprasidonu) u chorych, u których w ekg odcinek ten jest długi [75].

3.7. Aspekty subiektywne. Indywidualne odczucia chorych przyjmujących leki są coraz częściej brane pod uwagę. Niezależnie od obiektywnych danych dotyczących skuteczności i tolerancji leków antypsychotycznych, odczucia pacjentów wpływają często na efekty leczenia, chociażby przez sam fakt, że chorzy lepiej współpracują z lekarzami, przyjmując leki, do których skuteczności są przekonani i które lepiej tolerują. W tym aspekcie, chorzy chętniej przyjmują LIIG niż leki klasyczne [56]. Wiąże się to prawdopodobnie z lepszą tolerancją tych leków, w tym z brakiem sedacji spowodowanej neuroleptykami i brakiem niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze. Opisywano zjawisko „przebudzenia” po leczeniu LIIG [80, 81]. Trzeba podkreślić, że subiektywne odczucia chorych w czasie leczenia są bardzo istotne, ale mało jest badań, które uwzględniają te aspekty terapii. Są to jednak tzw. miękkie wyznaczniki poprawy, które nie są treścią niniejszego opracowania. Chcieliśmy jednak zasygnalizować, że takie subiektywne aspekty odgrywają wielką rolę w ocenie końcowego efektu leczenia.

Jak widać z powyższego zestawienia, różnice w tolerancji poszczególnych LIIG są wyraźne. Dowodzi to odmiennego profilu działania tych leków, a co za tym idzie – konieczności indywidualnego doboru leku dla każdego pacjenta.

4. Podsumowanie

LIIG to grupa leków, które spełniają kryteria atypowości w większym lub mniejszym zakresie. Jedynie ten fakt uzasadnia traktowanie ich jako jednej grupy. Dokładna analiza profilu farmakologicznego, klinicznej skuteczności oraz ich tolerancji, uwidacznia wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami. Różnice te podkreślają wartość LIIG w leczeniu zaburzeń psychotycznych, umożliwiając bowiem bardziej precyzyjny, niż w przypadku neuroleptyków klasycznych, dobór leku do indywidualnych potrzeb chorego. Takie dostosowanie leczenia farmakologicznego do potrzeb pacjenta stanowi ważną cechę wyróżniającą LIIG, jednocześnie uwidacznia wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w tej grupie.

**Riñčďńćōĩñč=łńęćł d'ďłďřďřńů āńĩđĩ āłĩłďřōčč
– ňōĩāńńār č đřččč-č'**

Ňāĩłđřĩłĩ

Riñčďńćōĩñč=łńęćł d'ďłďřďřńů āńĩđĩ āłĩłďřōčč ĩāēřārťń ĩłēĩńđũēč ĩāēłńĩũēč =łđńřēč, ĩĩ ĩāłłđřń ĩřęćł č đřččč-č'. Ā đřāĩł ĩāńōčāłĩ ōđđēřēĩāč=łńęčē đ'ďĩōčēũ, ēčēĩč=łńęř' ýōōłēńčāĩńńũ č ĩĩēłđřĩĩĩńńũ ēłēřđńńā āńĩđĩ āłĩłďřōčč, āĩńńōđ'ĩũō ā Đĩēũřł. Āłēřāĩũē řĩřēčč ōđđēřēĩāč=łńęřāĩ đ'ďĩōčč', ēčēĩč=łńęřē ýōōłēńčāĩńńč č čō ĩēłđřĩĩĩńč ōēřčũārťń ĩř čĩř=čńłēũĩũł đřččč-č' ēłčāō ĩńāłēũĩũēč đ'ďłďřďřńřēč. Ý ĩč đřččč-č' đ'ĩā=łđēčārťń đ'ĩēřčřńłēč LIIG đ'đč ēł=łĩčč đ'ńčōĩñč=łńęčč ō ĩřđōřłĩčē, đ'ĩņēĩēũē ōāńēĩāēčārťń āĩēł ĩĩ=ĩř, ĩłčłēč ā ňēō=ř' ō đ'đēłĩłĩč' ĩłēđĩēłđ'ńčēřā ēēřńńč=łńęřāĩ ĩĩńńřār, đ'ĩāāĩđ ēłēřđńńā āē' čĩāčāčāōřēũĩē đ'ĩńđłāĩńńč āĩēũĩāĩ. Ňřēřł đ'đčńđ'ĩńāēłĩčł ōđđēřē-ĩēĩāč=łńęřāĩ ēł=łĩč' ē đ'ĩńđłāĩńń' ē đ'řōčłĩńř' āē' ĩńń' āřčĩñē =łđńĩē, ĩńēč=řťũłē LIIG, ř ĩāĩāđłēłĩũ ōēřčũārťń ĩř đřččč-č' ēłčāō ĩńāłēũĩũēč đ'ďłďřďřńřēč.

Antipsychotic Mittel der zweiten Generation:

Ähnlichkeiten und Unterschiede

Zusammenfassung

Antipsychotische Medikamente der zweiten Generation haben viele gemeinsame Eigenschaften, aber auch Unterschiede. Man besprach das pharmakologische Profil, klinische Wirksamkeit und Toleranz der Medikamente zweiter Generation, die in Polen zugänglich sind. Eine genaue Analyse des pharmakologischen Profils, der klinischen Wirksamkeit und ihrer Toleranz veranschaulicht die deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Mitteln. Diese Unterschiede betonen den Wert von LIIG in der Behandlung der psychotischen Störungen, ermöglichen nämlich eine mehr präzise als bei den klassischen Neuroleptika, Anpassung des Mittels an die individuellen Bedürfnisse des Patienten. Eine solche Anpassung der pharmakologischen Behandlung an die Bedürfnisse des Patienten bildet ein wichtiges Merkmal, das LIIG aussondert, und gleichzeitig veranschaulicht deutlich die Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten aus dieser Gruppe.

Les médicaments antipsychotiques de la seconde génération – similitudes et différences

Résumé

Les antipsychotiques de la seconde génération ont certaines caractéristiques communes mais ils diffèrent aussi. Les auteurs décrivent leur profil pharmacologique, leur efficacité clinique et leur tolérance. Cette analyse démontre l'existence de différences significatives de ces médicaments utilisés en Pologne. Ces différences sont importantes car elles facilitent le choix le plus précis des doses individuelles adaptées aux besoins du malade. Cette possibilité d'adaptation aux besoins individuelles des patients est un trait caractéristique des médicaments antipsychotiques de la seconde génération et, de plus, elle accentue les différences entre eux.

Piśmiennictwo

1. Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, Gommeren W, van Gompel P, Lesage AS, Megens AAHP, Schotte A. *Receptor interactions of new antipsychotics: Relation to pharmacodynamic and clinical effects*. Int. J. Psychiatr. Clin. Pract. 1998; 2, supl. 1: 3–17.
2. Jibson MD, Tandon R. *New atypical antipsychotic medication*. J. Psychiatr. Res. 1998; 32: 215–228.
3. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. *Amisulpride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia*. Drugs 1996; 6: 237–256.
4. Fitton A, Heel RC. *Clozapine: a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia*. Drugs 1990; 5: 722–747.
5. Casey DE. „Seroquel” (quetiapine): *preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic*. Exp. Opin. Invest. Drugs 1996; 5: 939–957.
6. Fulton B, Goa KL. *Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses*. Drugs 1997; 53: 281–298.
7. Leysen JE, Janssen PMF, Megens AAHP, Schotte A. *Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacological activity*. J. Clin. Psychiatry 1994; 55(supl): 5–12.
8. *Update of Europe. The role of second generation antipsychotics in the management of acute psychotic disorders*. Final Draft, April 16, 2002.
9. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wonk K. *Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays*. Proc. Ntl. Acad. Sci. USA 1975; 72: 4376–4380.

10. Seeman P, Tallerico T. *Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors*. Mol. Psychiatry 1998; 3: 123–134.
11. Nyberg S, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. *Positron emission tomography studies on D₂ dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1995; 10, suppl. 3: 81–85.
12. Knable MB, Heinz A, Coppola R, Gorey J, Weinberger DR. *IBZM SPECT measurement of D₂ receptor occupancy by haloperidol and risperidone*. Biol. Psychiatry 1996; 39: 515.
13. Seeman P, Kapur S. *Olanzapine binding to dopamine receptors in vitro and in vivo*. W: Tran PV, Bymaster FP, Tye N, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD, red. *Olanzapine (Zyprexa®): a novel antipsychotic*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, s. 3–24.
14. Leysen JE, Gommeru W, Schotte A. *Serotonin receptor subtypes: possible roles and implications in anti-psychotic drugs*. W: Kane JM, Moller HH, Awouters F, red. *Serotonin in antipsychotic treatment*. New York: Marcel Decker 1996, s. 51–75.
15. Meltzer HY, McGurk SR. *The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1999; 25: 233–255.
16. Wang RY, Liang X, Jardemark KE, Arvanov V. *Facilitation of NMDA transmission by olanzapine*. W: Tran PV, Bymaster FP, Tye N, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD, red. *Olanzapine (Zyprexa®): a novel antipsychotic*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, s. 114–131.
17. DeVane CL, Markowitz JS. *Antipsychotics*. W: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, red. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, s. 245–257.
18. Bazire S. *Psychotropic drug inventory. 2001/2002*. Quay Books Division 2001.
19. Luchins DJ, Klass D, Hanrahan P, Malan R, Harris J. *Alteration in the recommended dosing schedule of risperidone*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 365–366.
20. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. *A dose-outcome analysis of risperidone*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 771–773.
21. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58: 538–546.
22. Möller HJ, Müller H, Borison RL, Schooler NR, Chouinard G. *A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. A reevaluation of the North American risperidone study*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1995; 245: 45–49.
23. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. *Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1995; 10: 207–213.
24. Janicak PG, Keck PE, Davis JM, Kasckow JW, Turgul K, Dowd SM, Strong J, Sharma RP, Strakowski SM. *A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 360–368.
25. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. *The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone*. Biol. Psychiatry 2002; 51: 972–978.
26. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, for the Risperidone – USA – 79 Study Group: *A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 16–22.
27. Emsley RA and the Risperidone Working Group. *Risperidone in the treatment of first episode*

- psychotic patients. A double-blind multicenter study.* Schizophr. Bull. 1999; 25: 721–729.
28. Green MF, Marshall BD, Wirsching WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. *Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia?* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 799–804.
 29. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JS, Tamura RN, Graffco KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial.* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 457–465.
 30. Davis JM, Chen N. *The effects of olanzapine on the 5 dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American and international trials.* J. Clin. Psychiatry 2001; 62: 757–771.
 31. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme MED. *Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol.* Arch. Gen. Psychiatry 1998; 172: 250–258.
 32. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. *Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses.* Brit. J. Psychiatry 1998; 172: 499–505.
 33. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GR. *Olanzapine versus haloperidol treatment in first episode psychosis.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 79–87.
 34. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferechland I, Sutton V, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S, Wright P. *A double-blind placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 441–448.
 35. Arvanitis LA, Miller BG. *Multiple fixed doses of 'seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbations of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group.* Biol. Psychiatry 1997; 42: 233–246.
 36. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. *A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636; 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia.* Psychol. Med. 2000; 30: 95–105.
 37. Peuskens J, Link CGG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia.* Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96: 265–273.
 38. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. *Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol.* J. Psychiatry Neurosc. 2001; 26: 137–149.
 39. Hellewell JSE. *Patient satisfaction and acceptability of long-term treatment with quetiapine.* Int. J. Psychiatry Clin. Practice 1999; 3: 105–113.
 40. Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W, the PROD-ASLP Study Group. *Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol.* Psychopharmacology 1997; 132: 396–401.
 41. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. *Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride.* Brit. J. Psychiatry 1995; 166: 68–72.
 42. Loo H, Poirier-Litre M-F, Theron M, Rein W, Fleurot O. *Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia.* Brit. J. Psychiatry 1997; 170: 18–22.
 43. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. *Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia.* Amisulpride Study Group. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 13–22.
 44. 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:

- 180–190.
45. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CM, Tollefson GD. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17: 407–418.
 46. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. *A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 658–663.
 47. Conley RR, Mahmoud R. *A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 765–774.
 48. Dosenbach MR, Kratky P, Schneidman M, Grundy SL, Metcalfe S, Tollefson GD, Belmaker RH. *Evidence for the effectiveness of olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to risperidone*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62, supl. 2: 28–34.
 49. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. *Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol*. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 249–258.
 50. Rybakowski JK, Borkowska A. *The effect of treatment with risperidone, olanzapine or phenothiazines on cognitive functions in patients with schizophrenia*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2001; 5: 249–256.
 51. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. *A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study*. Clin. Ther. 2001; 23: 1839–1854.
 52. Peuskens J, Bech P, Möller H-J, Bale R, Fleuret O, Rein W, Amisulpride study group. *Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia*. Psychiatry Res. 1999; 88: 107–117.
 53. Hellewell JSE, Haddad PM. *Differing tolerability profiles among atypical antipsychotics*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 501.
 54. Naber D, Karow A. *Good tolerability equals results: the patient's perspective*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11, supl. 4: 391–396.
 55. Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A, Kern U, Knapp M, Leonard BE, Lieberman JA, Lopez-Ibor JJ, van Ray B, Twomey E. *The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications*. Curr. Op. Psychiatry 2002; 15, supl. 1.
 56. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. *Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life*. Schiz. Res. 2000; 43: 135–145.
 57. Casey DE. *Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59: 31–39.
 58. Kane JM. *Extrapyramidal side-effects are unacceptable*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11, supl. 4: 397–404.
 59. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. *A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study*. Clin. Therap. 2001; 23: 1839–1854.
 60. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. *Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Schiz. Res. 1999; 35: 51–68.

61. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. *Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients*. J. Am. Geriatr. Soc. 1999; 47: 716–719.
62. Rein W, Colouvat C, Dondey-Nouvel L. *Safety profile of amisulpiride in short- and long-term use*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 100, supl. 400: 23–27.
63. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. *Sexual side effects of novel antipsychotic medications*. Schiz. Rers. 2002; 56: 25–30.
64. Kody M, Lage M. *Baseline comparisons of olanzapine and risperidone: results from a multi-national observational study*. XXIII Congres of the CINP, Montreal, Canada, 23–27.06.2002.
65. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research syntesis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1686–1696.
66. Sussman N. *Review of atypical antipsychotics and weight gain*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62, supl. 23: 5–12.
67. Buse JB. *Metabolic side-effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63, supl. 4: 37–41.
68. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG. *Olanzapine-induced glucose dysregulation*. Ann. Pharmacother. 2000; 34: 865–867.
69. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. *Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment*. Diabetes Care 1999; 22: 1002–1003.
70. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. *New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine*. Can. J. Psychiatry 2000; 45: 668–669.
71. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. *Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment?* Psychosom. 2000; 41: 369–370.
72. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. *Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62, supl. 23: 30–38.
73. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 337–345.
74. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, Kasper S. *Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 207–214.
75. Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, Vieweg WVR. *Assessing cardiovascular risk versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63, supl. 9: 25–29.
76. Weiden PJ, Iqbal N, Mendelowitz AJ, Tandon R, Zimbhoff DL, Ross R. *Best clinical practice with ziprasidone: update after one year experience*. J. Psychiatr. Prac. 2002; 8: 81–98.
77. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. *Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly*. Heart Dis. 2000; 2: 1012.
78. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. *Asymptomatic Qtc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone*. Hum. Exp. Toxicol. 2001; 20: 215–219.
79. Czekałła J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. *Analysis of the QTC interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62: 191–198.
80. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szaniawska A, Koniecznyńska Z. *Subiektywna i obiektywna ocena leczenia schizofrenii lekami klasycznymi i atypowymi*. Psychiatr. Pol. 2001; 35: 5–19.
81. Murawiec S. *Subiektywne aspekty leczenia przeciwpsychotycznego w trakcie krótko- i długoterminowej farmakoterapii schizofrenii*. W: Jarema M., red. *Leczenie farmakologiczne schizofrenii, czynniki biologiczne oraz subiektywne*. Bibl. Psychiatrii Pol., Kraków 1999, s. 65–80.

*Praca zamówiona
przez redakcję*

Adres: Klinika Psychiatrii IPiN
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 1/9