

Ocena skuteczności i tolerancji amisulpridu u pacjentów ze schizofrenią: wyniki 6-miesięcznego otwartego badania klinicznego*

Efficacy and tolerability of amisulpride in patients with schizophrenia: results of a 6-month open study

Małgorzata Rzewuska, Wojciech Kuczyński, Małgorzata Luks

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Rzewuska

Summary

Aim: 6-month multicentre, observational, open study evaluated the efficacy and tolerability of the new generation antipsychotic drug amisulpride in patients with acute schizophrenia.

Method: 99 patients were included in the study, 72 (72%) completed the 6-month observation.

Results: Marked improvement in CGI after 6 months of treatment was observed in 56 (56%) patients. Therapy with amisulpride reduced both positive (20% reduction of positive symptoms in the PANSS positive subscale in 78%) and negative symptoms (20% reduction of negative symptoms in the PANSS negative subscale in 77%).

Conclusion: Amisulpride was well tolerated, adverse events responsible for premature withdrawal from the study were observed only in 6% patients.

Słowa klucze: schizofrenia, amisulprid, skuteczność, tolerancja, badanie otwarte
Key words: schizophrenia, amisulpride, efficacy, tolerability, open study

* Badanie sponsorowane przez Sanofi-Synthelabo, producenta amisulpridu. Wzięli w nim udział: Małgorzata Rzewuska, Wojciech Kuczyński, Małgorzata Luks (Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie) oraz Jerzy Landowski, Zbigniew Afeltowicz, Dorota Gizińska (Klinika Psychiatryczna AM Gdańsk), Wojciech Gruszczyński (Łódź), Gustaw Kozak (Lublin), Sławomir Dziadkiewicz (Lubliniec), Jacek Kacalak (Lubiąż), Jacek Olesiński, Cecylia Postek-Zyg (Bolesławiec), Barbara Rutkiewicz, Joanna Klemens, Krystyna Domeczek (Bielsko-Biała), Jacek Niwiński, Katarzyna Buryan-Marosz (Cieszyn), Wiesława Dubijko (Choroszcz), Leon Perecki (Andrychów), Władysław Sterna (Gorzów Wielkopolski), Andrzej Bogacki (Gniezno), Maciej Żerdziński, Anita Plader, Anna Gąsiorek-Pakosz (Katowice), Jadwiga Pabian, Aneta Kalisz, Krzysztof Walczewski, Jacek Matkowski (Kraków), Krzysztof Paszkowiak (Kościan), Barbara Żurek (Opole), Ludmiła Kraus (Nysa), Jarosław Łączkowski (Toruń), Beata Chwałba (Świętochłowice), Piotr Gorczyca (Tarnowskie Góry), Małgorzata Wojtkowska, Bożena Jarnuszkiewicz (Warszawa), Wiesław Łuczkowski (Wrocław), Barbara Moręgiel-Naprawa (Szczecin), Ewa Tomalczyk (Zabrze)

Wstęp

W leczeniu schizofrenii coraz większą wagę przywiązuje się do uzyskania pełnej poprawy, w której nie tylko ustępują objawy wytwórcze, ale także pacjent odzyskuje pełną sprawność i zdolność do samodzielnego, dobrego funkcjonowania.

Wprowadzanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wydaje się zwiększać szansę na uzyskanie takiej poprawy, ponieważ leki te korzystniej od leków klasycznych wpływają na funkcje poznawcze oraz na objawy negatywne choroby [1].

Poszczególne leki drugiej generacji różnią się pod względem molekularnego mechanizmu działania, efektów farmakologicznych, a także, w działaniu klinicznym, m.in. wpływem na zaburzenia nastroju, aktywność i napęd; stosowanie ich wiąże się również z innym profilem działań niepożądanych (wpływem na sekrecję prolaktyny, działaniem sedatywnym, wpływem na gospodarkę lipidową, węglowodanową i na przyrost masy ciała, itd.) [2]. Dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne zawsze wykazują antagonizm w stosunku do receptorów dopaminergicznych. Z blokowaniem receptorów dopaminergicznych w układzie mezolimbicznym i mezokortykalnym związane jest działanie na objawy wytwórcze [2]; blokowanie receptorów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym powoduje jednak działania niepożądane pozapiramidowe, które utrudniają leczenie, i stygmatyzację chorych. Podczas stosowania klasycznych neuroleptyków, które równie silnie blokują receptory dopaminergiczne (układu mezokortykalnego, mezolimbicznego i nigrostriatalnego), objawy te występują powszechnie i często są znacznie nasilone [3].

Amisulprid jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, wybiórczym antagonistą receptorów dopaminowych D_2 , a zwłaszcza D_3 . Blokuje przede wszystkim aktywność układu dopaminowego poprzez wpływ na receptory D_2 i D_3 w układzie limbicznym, w którym łączy się z 10 razy większą liczbą receptorów niż w innych obszarach mózgu [4, 5]. Jest to przyczyną selektywności działania amisulpridu, który w dawkach terapeutycznych działa na objawy wytwórcze i afektywne psychoz, nie powodując nasilonych niepożądanych zaburzeń neurologicznych. Amisulprid różni się działaniem receptorowym od innych atypowych neuroleptyków, takich jak risperidon, olanzapina czy kłozapina, które silnie blokują receptory serotoninerdyczne i wykazują znacznie mniejsze powinowactwo do receptorów D_3 dopaminowych.

Dopaminowa hipoteza schizofrenii [3] wiąże nadmierne pobudzenie przekąźnictwa dopaminowego w układzie limbicznym z występowaniem objawów pozytywnych. Osłabienie aktywności układu dopaminowego w korze czołowej jest natomiast postulowaną przyczyną objawów negatywnych oraz zaburzeń poznawczych w schizofrenii [1]. Amisulprid w małych dawkach wywołuje blokadę presynaptycznych autoreceptorów dopaminowych w korze czołowej, powodując w rezultacie wzrost uwalniania dopaminy w tym rejonie, natomiast w większych dawkach działa antagonistycznie w stosunku do receptorów postsynaptycznych w układzie limbicznym [4, 5]. Taki mechanizm prawdopodobnie odpowiada za korzystne działanie amisulpridu, zarówno przeciwpsychotyczne, jak i na objawy negatywne schizofrenii.

Amisulprid nie ma znaczącego powinowactwa do receptorów adrenergicznych, histaminowych, serotoninowych ani muskarynowych. Z tego powodu jest pozbawiony

działań niepożądanych, stwierdzanych podczas terapii klasycznymi neuroleptykami, a także niektórymi innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (m.in. działania cholinolitycznego czy hipotensyjnego).

Amisulprid jest atypowym neuroleptykiem, skutecznym w leczeniu ostrych zespołów schizofrenicznych i w przewlekłej terapii schizofrenii. Jego przeciwpsychotyczne działanie zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych [6]. W leczeniu stanów ostrych z objawami pozytywnymi zaleca się dawki 400–800 mg/dobę; w leczeniu przewlekłym, kiedy dominują objawy negatywne, optymalne dawki dobowe wynoszą 100–300 mg/dobę [7]. To zróżnicowanie wielkości dawek wynika z farmakologicznych właściwości leku: przeciwpsychotycznego działania w wyniku silnego blokowania receptorów D_2/D_3 układu limbicznego, a także pobudzania aktywności dopaminy w korze przedczołowej (poprzez blokowanie małymi dawkami leku receptorów presynaptycznych D_2/D_3), co zmniejsza nasilenie objawów negatywnych.

Wykazano skuteczne działanie amisulpridu, co najmniej podobne do działania haloperidolu, flupentiksolu, risperidonu i olanzapiny, na objawy pozytywne w zaostrzeniu schizofrenii [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14] oraz na pierwotne objawy negatywne [13, 15, 16].

Badania, w których oceniano jakość życia i ogólne funkcjonowanie chorych na schizofrenię, wykazały przewagę amisulpridu nad haloperidolem [17] i risperidonem [13].

Porównanie nasilenia (zmniejszenie nasilenia) objawów pozapiramidowych nie wykazało różnic u leczonych amisulpridem, risperidonem i olanzapiną [9, 13].

Amisulprid w nieznacznym stopniu wpływa na przyrost masy ciała, słabiej niż większość leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (metaanaliza badań klinicznych) [6]. Wyniki badań wskazują na to, że objawy kliniczne hiperprolaktynemii występują podczas leczenia amisulpridem u 0,7% pacjentów, rzadziej niż u leczonych risperidonem (5,7%) [13].

W pracy przedstawiono wyniki pierwszego badania amisulpridu w Polsce.

Material

Badanie miało charakter otwarty, nieporównawczy, wielośrodkowy. Było prowadzone przez 6 miesięcy w rutynowych warunkach codziennej praktyki klinicznej. Do badania zostali włączeni pacjenci obu płci, w wieku 18–70 lat, z rozpoznaniem schizofrenii (paranoidalnej lub innej postaci, w zaostrzeniu wg kryteriów DSM-IV). Badanie prowadzono zarówno u chorych hospitalizowanych (38%), jak i leczonych ambulatoryjnie (62%). Do badania nie włączono pacjentek w wieku rozrodczym, nie stosujących antykoncepcji. Dawki leku dobierano indywidualnie, bez ograniczenia ich wielkości, z uwzględnieniem informacji o dawkowaniu zawartej w ulotce.

Przed rozpoczęciem badania i w jego trakcie można było kontynuować lub rozpocząć przyjmowanie innych leków, w tym przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych. Do badania włączono także pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych innymi neuroleptykami lub ze wskazaniem do zmiany leku z powodu nasilonych i uporczywych objawów niepożądanych. Zmianę leku przeprowadzano stopniowo.

Dane o pacjentach, czasie trwania choroby i uprzednim leczeniu przedstawia

tabela 1.

Badanie prowadzono między wrześniem 2001 a wrześniem 2002 roku. Włączono

Tabela 1

Charakterystyka badanych

| | N=99 |
|--|-----------------|
| Płeć | |
| kobiety | 49 (51%) |
| mężczyźni | 48 (49%) |
| brak danych | 2 |
| Wiek | |
| (min. maks.) | (18, 60) |
| średnia (odch. std.) | 34,2 (12,2) |
| mediana (25% 75%) | 31,5 (24,5, 42) |
| brak danych | 3 |
| Czas trwania choroby w latach | |
| do roku | 10 (10%) |
| 2 | 10 (10%) |
| 3 | 7 (7%) |
| 4-5 | 12 (12%) |
| 6-9 | 13 (13%) |
| ≥ 10 | 41 (41%) |
| Czas przyjmowania neuroleptyków | |
| do roku | 10 (10%) |
| 1-2 | 10 (10%) |
| 3-5 | 21 (22%) |
| 6-9 | 10 (10%) |
| ≥ 10 | 34 (35%) |
| brak danych | 2 |
| Leczenie towarzyszące | 97 (98%) |
| ChOROZY hospitalizowani | 38 (38%) |
| ChOROZY ambulatoryjni | 61 (61%) |

do niego 99 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 34,2 roku (± 12). W badanej grupie było 49 kobiet (51%). Pacjenci hospitalizowani stanowili 38% grupy. Wśród badanych przeważali pacjenci o długotrwałej chorobie, zaledwie 10% osób chorowało od roku, a u 41% rozpoznano schizofrenię przed co najmniej 10 laty. 10% pacjentów przyjmowało dotychczas neuroleptyki nie dłużej niż przez 12 miesięcy. 35% otrzymywało leczenie przez co najmniej 10 lat (tabela 1). W chwili przystąpienia do badania prawie wszyscy pacjenci (97 osób – 98%) przyjmowali co najmniej dwa leki przeciwpsychotyczne; dodatkowym neuroleptykiem były: u 44 chorych (45%) pochodne fenotiazyny, u 20 (20%) haloperidol, u 10 (10%) tioksanteny, u 22 (22%) risperidon, u 28 (28%) olanzapina, u 13 (13%) sulpiryd i u 8 (8%) kwetiapina. Znaczna liczba chorych otrzymywała

również leki anksjolityczne i przeciwdepresyjne (odpowiednio 27% i 22%).

Badanie było zgodne z wymogami Deklaracji Helsińskiej (1964) i jej rewizjami z Tokio (1975), Wenecji (1983) i Hongkongu (1989). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na badanie. Badanie prowadziło 42 lekarzy psychiatrów z jednostek psychiatrycznej opieki zdrowotnej w Polsce.

Metoda

Stan somatyczny i psychiczny chorych oceniano przed leczeniem (wizyta D0), a następnie po 7, 14, 28, 60 dniach oraz po 6 miesiącach (± 2 tygodnie) od rozpoczęcia leczenia. Do oceny objawów schizofrenii stosowano podskale objawów pozytywnych i negatywnych skali PANSS [18], które wypełniano przed leczeniem i po zakończeniu leczenia. Przy każdej wizycie oceniano zmianę nasilenia choroby, używając do tego skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI, Clinical Global Impression). Porównano kolejne wizyty za pomocą tzw. indeksu skuteczności (CGI), tj. równoczesnej oceny efektu terapeutycznego oraz objawów niepożądanych w skali od 1 (znaczny efekt, remisja, brak objawów niepożądanych) do 16 (brak poprawy lub pogorszenie, znacznie nasilone objawy niepożądane).

Rejestrowano wszystkie zgłaszane przez pacjenta działania niepożądane; oceniono je w skali UKU. Podczas każdej wizyty badacze oceniali stopień przestrzegania zaleceń przyjmowania leku.

Metody statystyczne

Oceniano wyniki leczenia u chorych, którzy ukończyli 6-miesięczną kurację amisulpridem (± 2 tygodnie). Zmianę nasilenia objawów w podskalach objawów pozytywnych i negatywnych PANSS oceniono podczas wizyty początkowej i po 6 miesiącach leczenia (M6). Uzyskane wyniki porównano za pomocą dwustronnego testu t-Studenta dla obserwacji powiązanych. Jako kolejne kryterium oceny skuteczności przyjęto skalę CGI: stopień ciężkości choroby, ogólną poprawę oraz indeks skuteczności. Powyższe parametry porównywano pomiędzy kolejnymi wizytami, a ocenę z każdej wizyty porównano z oceną z wizyty początkowej (stopień ciężkości choroby) lub z oceną z wizyty D7 (ogólna poprawa, indeks skuteczności) za pomocą dwustronnego testu na zgodność rozkładów brzegowych.

Za poziom istotności przyjęto 0,05.

W podsumowaniu wizyty M6 uwzględniono obserwacje po 180 dniach (± 14 dni) od wizyty początkowej, z wyłączeniem obserwacji odnotowanych przez lekarzy jako „przedwczesne zakończenie badania”.

Wyniki

Amisulprid stosowano w dawce (średnio) 355 mg po włączeniu do badania i 502 mg po 6 miesiącach leczenia (tabela 2).

U przeważającej liczby pacjentów (tabela 3) podczas wizyty D0 stopień nasilenia choroby oceniono w CGI jako umiarkowany, znaczny i ciężki (odpowiednio 34%,

Tabela 2

Dawki amisulpridu, odsetek chorych, którzy deklarowali, że biorą zalecaną dawkę, częstość występowania objawów niepożądanych

| WIZYTA | D0 N=99 | D7 N=99 | D14 N=99 | D28 N=97 | D60 N=81 | N6 N=72 |
|---|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Dawka dobowo (min. maks.) średnia (SD) brak danych | (50, 300) 355 (201) 7 | (100, 300) 443 (101) | (100, 1000) 518 (202) 5 | (100, 1200) 542 (220) | (200, 1200) 554 (224) 3 | (150, 1200) 502 (242) 1 |
| Stosowanie się do zaleceń | – | 99 (100%) | 93 (94%) | 97 (100%) | 75 (93%) | 70 (97%) |
| Objawy niepożądane (N %) | 70 (70%) | 15 (15%) | 17 (17%) | 15 (15%) | 18 (22%) | 12 (17%) |

39% i 17%).

Sześciomiesięczne leczenie ukończyło 72 pacjentów (spośród 99 chorych włączonych do badania – 72%).

Tabela 3

Porównanie zmiany oceny stanu psychicznego w skali CGI pomiędzy kolejnymi wizytami

| WIZYTA | D0 N=99 | D7 N=99 | D14 N=99 | D28 N=97 | D60 N=81 | N6 N=72 |
|------------------------------------|------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Stopień ciężkości choroby | | | | | | |
| nieoceniomy | 1 (1%) | 0 | 4 (4%) | 3 (3%) | 5 (6%) | 1 (1%) |
| bez cech choroby | 0 | 0 | 0 | 3 (3%) | 4 (5%) | 5 (7%) |
| poznaczane choroby | 3 (3%) | 3 (3%) | 2 (2%) | 7 (7%) | 10 (12%) | 21 (29%) |
| łagodnie nasilona choroba | 3 (3%) | 8 (8%) | 20 (20%) | 30 (31%) | 31 (38%) | 25 (35%) |
| umiarkowanie nasilona | 34 (34%) | 43 (43%) | 42 (42%) | 32 (33%) | 21 (26%) | 17 (24%) |
| znacznie nasilona | 39 (39%) | 31 (31%) | 25 (25%) | 19 (20%) | 9 (11%) | 3 (4%) |
| ciężko nasilona | 17 (17%) | 14 (14%) | 6 (6%) | 3 (3%) | 1 (1%) | 0 |
| stan nieopisany | 2 (2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zmiany pomiędzy kolejnymi wizytami | | 7 vs 0 N=98 | 14 vs 7 N=95 | 28 vs 14 N=92 | 60 vs 28 N=76 | 16 vs 60 N=66 |
| p | | p=0,01 | p<0,0001 | p=0,0002 | p=0,014 | p=0,03 |
| Zmiany w porównaniu z wizytą 0 | | 7 vs 0 N=98 | 14 vs 0 N=94 | 28 vs 0 N=93 | 60 vs 0 N=75 | 16 vs 0 N=71 |
| p | | p=0,01 | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,0001 |

Ocena ciężkości choroby wskazywała na sukcesywną poprawę, przy czym różnica ocen w skali CGI była istotna statystycznie nie tylko w porównaniu z wizytą począt-

kową (D0/M6) (tabela 4), ale także we wszystkich porównaniach kolejnych wizyt (porównywano D0/D7, D7/D14, D14/D28, D28/D60, D60/M6).

Ocena indeksu skuteczności zmienia się w sposób istotny statystycznie do wizyty D28. Indeks skuteczności nie różnił się w sposób istotny statystycznie pomiędzy

Tabela 4

Porównanie stanu psychicznego ocenianego w skali CGI w 7 dniu leczenia i podczas kolejnych wizyt

| WIZYTA | D7 N=33 | D14 N=33 | D28 N=31 | D60 N=31 | M6 N=12 |
|------------------------------------|------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Ogólna poprawa | 0 | 4(12%) | 3(9%) | 4(13%) | 3(25%) |
| nie oceniona | 2(6%) | 4(12%) | 11(35%) | 15(48%) | 23(19%) |
| bardzo znaczna poprawa | 11(33%) | 24(73%) | 30(97%) | 34(110%) | 33(27%) |
| znaczna poprawa | 23(69%) | 40(121%) | 42(135%) | 40(129%) | 11(9%) |
| niewielka poprawa | 55(165%) | 11(33%) | 0(0%) | 2(6%) | 1(8%) |
| bez poprawy | 1(3%) | 1(3%) | 1(3%) | 2(6%) | 1(8%) |
| niewielkie pogorszenie | 1(3%) | 1(3%) | 2(6%) | 2(6%) | 0 |
| znaczne pogorszenie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| bardzo znaczne pogorszenie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zmiany pomiędzy kolejnymi wizytami | - | 14 vs 7 N=35 | 20 vs 14 N=32 | 40 vs 20 N=75 | 106 vs 60 N=65 |
| χ^2 | | $p < 0,0001$ | $p < 0,0002$ | $p < 0,0002$ | $p < 0,19$ |
| Zmiany w porównaniu z wizytą 1 | - | 14 vs 7 N=35 | 20 vs 7 N=34 | 40 vs 7 N=75 | 106 vs 7 N=72 |
| χ^2 | | $p < 0,0001$ | $p < 0,0001$ | $p < 0,0001$ | $p < 0,0001$ |

wizytami D28 i D60 ($p=0,07$) oraz D60 i M6 ($p=0,09$). Na każdej kolejnej wizycie ocena indeksu skuteczności różniła się istotnie statystycznie od oceny z wizyty D7 (tabela 5).

Wykazano wyraźną poprawę nasilenia objawów w trakcie leczenia amisulpridem, mierzoną w podskalach skali PANSS. Średnia liczba punktów wynosiła przed rozpoczęciem leczenia 21,7 ($\pm 7,5$) dla objawów pozytywnych i 28,4 ($\pm 7,7$) dla objawów negatywnych, i uległa statystycznie istotnej redukcji do 12,1 ($\pm 5,1$) oraz 17,9 ($\pm 7,2$). Ocena nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych z wizyty M6 różniła się w sposób istotny statystycznie od oceny z wizyty początkowej. W ciągu 6 miesięcy trwania badania nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS spadło o 40% w przypadku objawów pozytywnych i o 36% w zakresie objawów negatywnych (tabela 6).

Zakres redukcji nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych po 6 miesiącach leczenia przedstawia tabela 7. Bardzo znaczną poprawę (o co najmniej 40%) objawów wytwórczych stwierdzono u 57% leczonych, a objawów negatywnych u 42% chorych, którzy przyjmowali lek przez 6 miesięcy.

27 pacjentów (27% osób włączonych do badania) przerwało leczenie przedwcześnie. Głównymi przyczynami wycofania się z badania były: brak skuteczności (9 pacjentów – 9%) i objawy niepożądane (6 pacjentów – 6%). Przyczyny przedwczesnego

Tabela 6

Nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS przed leczeniem i po 6 miesiącach stosowania amisulpridu

| Ocena | Wynikowa Obeđnia (SD) N=72 | Końcowa Obeđnia (SD) N=72 | Zmiana Obeđnia (SD) N=72 | Test t-Studenta | Obeđnia redukcja nasilenia (%) |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|---|
| Objawy pozytywne PANSS | 23,7 (±7,5) | 12,1 (±5,0) | -9,0 (±7,0) | p<0,0001 | -40 (-73,+14) |
| Objawy negatywne PANSS | 23,4 (±7,7) | 17,0 (±7,2) | -10,5 (±7,3) | p<0,0001 | -30(-53,-9) |

Tabela 7

Zmiana nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych (w skalach PANSS) po 6 miesiącach leczenia (N=72)

| | |
|----------------------------|----------|
| Skale objawów pozytywnych | |
| wzrost lub spadek do 20% | 13 (18%) |
| redukcja 20%-30% | 10 (14%) |
| redukcja 30%-30% | 8 (11%) |
| redukcja o co najmniej 40% | 41 (57%) |
| Skale objawów negatywnych | |
| wzrost lub spadek do 20% | 15 (21%) |
| redukcja 20%-30% | 10 (14%) |
| redukcja 30%-30% | 17 (24%) |
| redukcja o co najmniej 40% | 30 (42%) |

ukończenia badania przedstawiono w tabeli 8.

Działania pozapiramidowe podczas poprzedniego leczenia stwierdzono u ok. 40% chorych. Objawy pozapiramidowe podczas stosowania amisulpridu występowały znacznie rzadziej niż podczas poprzedniego leczenia. Najczęstszymi objawami niepożądanymi (tabela 9) były: (w zależności od wizyt) nadmierna senność (u 1–2 chorych), bezsenność (u 2–8 pacjentów), lęk (u 1–5 pacjentów), kliniczne objawy hiperprolaktynemii (u 2–3 pacjentów), objawy pozapiramidowe (u 1–8 pacjentów).

Jak wynika z tabeli 9, w całym okresie leczenia objawy niepożądane zgłaszało 8–22% leczonych. W początkowym okresie występowała bezsenność i objawy pozapiramidowe. Może być to związane z działaniem poprzednio stosowanych leków lub ich odstawieniem. Po 3 miesiącach leczenia zwiększyły się objawy związane z hiperprolaktynemią (brak miesiączek u 2 chorych, mlekotok u 2 pacjentek), po 6 miesiącach (u 2 chorych) odnotowano przybór masy ciała. Ustąpiły natomiast obecne na początku leczenia (po 2 tygodniach u 5 chorych, a po 3 miesiącach u 2 pacjentów)

późne dyskinezy.

Omówienie wyników

Tabela 8

Przyczyny przerwania leczenia

| | |
|---|------------|
| Powód nieukończenia badania | N=27 (27%) |
| utrata kontaktu z pacjentem | 3 (19%) |
| brak skutecznego od | 0 (45%) |
| wyświetlenie objawów niepoż ¹ danych | 8 (30%) |
| pacjent nie stosował się do zaleceń lekarza | 4 (20%) |
| brak danych | 5 |
| Objawy niepoż ¹ dane opadane jako powód przedwczesnego zakończenia badania | N=8 |
| objawy kliniczne hiperprolaktynemii | 1 |
| IŁ: | 2 |
| pobudzenie | 1 |
| skrajność | 1 |
| reakcja uczuleniowa, nudności | 1 |

Tabela 9

Działania niepożądane w trakcie obserwacji

| Użyty | U7 | U14 | U28 | U60 | N6 |
|---|----------|----------|--------|----------|----------|
| liczba chorych | N=99 | N=99 | N=97 | N=81 | N=72 |
| Użył prawie dzisiaj niepoż ¹ danych | 15 (15%) | 21 (21%) | 8 (8%) | 16 (22%) | 12 (17%) |
| zaburzenia snu: nadmierne senność | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| zaburzenia snu: bezsenność | 4 | 8 | 2 | 4 | 3 |
| IŁ: | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| pobudzenie | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| zaburzenia endokrynne: niedoczynność | | | | 2 | |
| zaburzenia endokrynne: subtelny brak miesiączki | | | | 2 | |
| zaburzenia metaboliczne: przyrost masy ciała | | | | | 2 |
| objawy pozapiramidowe: drżenie | 2 | 2 | | 1 | 1 |
| objawy pozapiramidowe: sztywność | 2 | 1 | | 1 | |
| objawy pozapiramidowe: skrajność | | | | 1 | 1 |
| późne dyskinezy | 1 | 5 | | 2 | |
| zaburzenia g ₀ ² dławko-węjelkowe | | 2 | 1 | 5 | |
| reakcja uczuleniowa | | | 1 | | |

Wyniki omawianej próby klinicznej potwierdziły skuteczność amisulpridu w schizofrenii. Odsetek chorych, u których uzyskano znaczną poprawę objawów pozytywnych (redukcja w skali PANSS nasilenia objawów o ponad 40%), wyniósł 57%, a odsetek chorych z poprawą (redukcja ocen o ponad 20% w PANSS) 80%. Odnotowano spadek nasilenia objawów pozytywnych średnio o 10 punktów (o 40%), a negatywnych średnio o 10 punktów (o 36%).

Średnio notowano spadek nasilenia w podskalach PANSS o 20,4 punktu, tj. 40%. Ocena stopnia nasilenia choroby w CGI wskazuje na stopniową poprawę w okresie leczenia.

W przeprowadzonym badaniu bardzo znaczną i znaczącą poprawę w skali CGI stwierdzono u 44% pacjentów po miesiącu leczenia, u 64% po dwóch miesiącach i u 78% chorych po pół roku.

Odsetek chorych ze znaczną poprawą po krótkim okresie leczenia w przedstawionym badaniu był nieco niższy niż w innych badaniach. W badaniu międzynarodowym u 277 chorych [19] wyniósł on 47,6–85%, ale mogło to wiązać się z większym nasileniem wyjściowym objawów. W naszej grupie przeważali chorzy leczeni ambulatoryjnie, stosunkowo znaczny odsetek stanowili chorzy, u których amisulprid zastosowano często z powodu niezadowolającego wyniku poprzedniego leczenia.

Mniejszy odsetek znaczących popraw po kilku tygodniach może także wynikać z faktu, że większość badanej grupy stanowili pacjenci, których chorobę (u 58% znacznie lub ciężko nasiloną) cechowały przede wszystkim objawy rozpadu, podczas gdy zaburzenia wytwórcze były miernie nasilone. Natomiast po 2 miesiącach i po 6 miesiącach leczenia odsetek popraw w CGI był zbliżony do wyniku (78% popraw) uzyskanego u 186 chorych przez Martina i wsp. [9] i 76,9% po pół roku u 121 chorych z badania Sechtera i wsp. [13].

Poprawa w CGI po pół roku w tym badaniu, po leczeniu amisulpridem, wyniosła 1,7 w ocenianej grupie: poprawę znaczną lub bardzo znaczną stwierdzono u 56 osób (77%).

Niemal wszyscy pacjenci przed zmianą leku na amisulprid przyjmowali dwa leki przeciwpsychotyczne.

Otrzymane wyniki potwierdzają opublikowane wyniki badań klinicznych amisulpridu, w których wykazano skuteczne działanie tego leku na objawy wytwórcze i negatywne zarówno w leczeniu krótko-, jak i długotrwałym [8, 20, 19, 9, 10, 15, 3, 21, 13]. Wyniki badań, przeprowadzonych w podwójnie ślepych próbach z doбором losowym, w których porównywano wpływ amisulpridu i innych leków przeciwpsychotycznych na objawy negatywne i na objawy pozytywne oceniane w PANSS przedstawiono w tabeli 10.

Przedstawione zestawienie wskazuje na to, że zazwyczaj dłuższy okres leczenia

Tabela 10

Wpływ amisulpridu na nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych ocenianych w skali PANSS

| Leczenie | Poziłe objawy pozytywne | | | Poziłe objawy negatywne | | | % objawów / populacji | Droga leczenia |
|----------------------------|-------------------------|------------|----|-------------------------|------------|----|-----------------------|----------------|
| | suma punktów liczebnych | PL | % | suma punktów liczebnych | PL | % | | |
| Amisulprid 150 mg/dobę | 14,4 ± 2,5 | 14,4 ± 2,5 | 33 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Amisulprid 300 mg/dobę | 13,3 ± 2,1 | 13,3 ± 2,1 | 31 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Placebo 150 mg/dobę | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Placebo 300 mg/dobę | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Chlorpromazyna 150 mg/dobę | 13,3 ± 2,1 | 13,3 ± 2,1 | 31 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Chlorpromazyna 300 mg/dobę | 14,4 ± 2,5 | 14,4 ± 2,5 | 33 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Risperidon 1 mg/dobę | 14,4 ± 2,5 | 14,4 ± 2,5 | 33 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |
| Risperidon 2 mg/dobę | 14,4 ± 2,5 | 14,4 ± 2,5 | 33 | 25,2 ± 1,1 | 25,2 ± 1,1 | 35 | 37 | 33% |

b.d. – brak danych

amisulpridem wiąże się z większą poprawą w obszarze objawów negatywnych. Różnica w odsetku popraw w zestawionych badaniach prawdopodobnie wynika z innego nasilenia objawów przed leczeniem i różnych okresów leczenia. Podobnie jak w innych pracach, w których uzyskano bardzo zbliżone wyniki poprawy w podskalach PANSS [22, 8, 10, 23], w badanej przez nas grupie przeważali chorzy (62%) z nasilonymi objawami negatywnymi (pozytywne \leq negatywne), podczas gdy w badaniach, w których uzyskano mniejszą poprawę w zakresie objawów negatywnych [9, 16, 13], przeważali chorzy hospitalizowani z powodu zaostrzenia objawów (56, 78%), z przewagą objawów pozytywnych (o 19 i 28%).

Porównanie częstości występowania objawów niepożądanych wskazuje na zbliżoną częstość ich występowania (8–22%) zarówno w opisywanej grupie, jak i w badaniach innych autorów (21%) [10].

W badanej przez nas grupie leki neuroleptyczne stosowane przed rozpoczęciem badania powodowały objawy pozapiramidowe i późne dyskinezy u większej liczby chorych. Podczas leczenia amisulpridem liczba i nasilenie objawów pozapiramidowych uległy redukcji w porównaniu z okresem leczenia klasycznymi neuroleptykami (pochodnymi fenotiazyny, haloperidolem) i risperidonem.

Odsetek przerwanych kuracji w badanej grupie w ciągu 2 miesięcy wyniósł 15%. Jest on nieco mniejszy niż w podwójnie ślepych próbach, porównujących amisulprid z olanzapiną (21%) [9], risperidonem (21%) [16] i haloperidolem (26%) [10], prowadzonych u pacjentów z zaostrzonymi objawami, w większości hospitalizowanych. Metaanaliza 18 randomizowanych badań amisulpridu [6] wykazała, że 22% chorych nie ukończyło badań krótkotrwałych (6–8 tygodni), tj. istotnie mniej niż z grup leczonych klasycznymi neuroleptykami.

Półroczne leczenie ukończyło 72% badanych, nieco więcej niż w badaniu Sechtera i wsp. [13] (64%), Reina i Fleurota [16] (55%) oraz w grupie ocenianej przez Chabannes i wsp. [22] (52%).

Brak skuteczności był przyczyną przerwania leczenia przez 9 pacjentów (9%). Podobny odsetek przerwanych kuracji z powodu nieskuteczności odnotowali Sechter i wsp. [13] (8%) oraz Rein i Fleurot [16] (9%), Peuskens i in. [23] (7%). Nieco mniejszy niż w innych badaniach był odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu objawów niepożądanych (6%, natomiast w badaniu Reina i Fleurota [16] 15%, Sechtera i wsp. [13] 14%, Peuskensa i wsp. [23] 13%), ale nasze dane mogły być niepełne, gdyż u 8 chorych nie podano przyczyny przerwania leczenia.

Z dobrą tolerancją leku można wiązać bardzo duży odsetek (ponad 93%) chorych, którzy w czasie leczenia deklarowali, że biorą lek w zalecanej dawce. Odsetek ten jest równy z procentem chorych, którzy w badaniu Sechtera i wsp. [13] deklarowali subiektywną poprawę po leku.

Wnioski

1. Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają dotychczasowe ustalenia innych autorów, wskazujące na to, że amisulprid jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym.
2. Uzyskano poprawę kliniczną, zarówno nasilenia objawów wytwórczych, jak i ne-

gatywnych, przy czym u 82% chorych redukcja nasilenia objawów pozytywnych w skali PANSS wyniosła ponad 20%, a u 79% nasilenie objawów negatywnych zmniejszyło się o ponad 20%.

3. Rzadko obserwowano działania niepożądane, zwykle nieznacznie nasilone. Objawy pozapiramidowe stwierdzono przed leczeniem u znacznej liczby chorych (u ponad 40% badanych), a w okresie leczenia amisulpridem, po 1–6 miesiącach, obserwowano objawy pozapiramidowe zaledwie u kilku pacjentów, co wskazuje na słabą tendencję do wywoływania przez amisulprid objawów pozapiramidowych.

İölięť ýöðleñčáíññč ě ñiēlđíñññč řěčñóēüđ'čđčār ó ářēüíúó řčříöđlíčlé. Đlčóēüñřñú řlññčěln'-'ñāi ñēđūññāi ēččíč-'lñēiāi čññēlāiāříč'

Ñiāldčříčl

Čřāříčl: Ā ēñāi-'čñēlīiúó ñlđř'đlāñč-'lñēčö öliñđřö ñēđūññē ířāčřāřñlēüiúē čññēlāiāříčlé đđiālāliř iölięť ýöðleñčáíññč ě áličlđříñññč đđčěličlč' řlñčđñčöiñč-'lñēiāi đđlđřđřñř iāiē āliłđřöčč – řěčñóēüđ'čđčār. Ēl-'ličl đđčěli' ēiñü đđč iāññđlič' ö řčříöđlíčč, ř đ'ldčřā čññēlāiāříč' đřāi'ēñ' 6 ēln'ōřē.

Ēlñiā: Ē čññēlāiāříčł āčēł-'ččč 99 ářēüíúó.

Đlčóēñřñú: Đñēl 6 ēln'ōlā ēl-'lič' óēó-'řličl, iöliłiil ēřē öiñ' āü čří-'čñlēüiil ā ÑÑI ó 56 ñđlāč 99 ářēüíúó (56%) ēl-'liřúó ýñčč đđlđřđřñiē. Řlññčěln'-'ñl ēl-'ličl āüēi đđāiēčliř ó 72 ářēüíúó (72%). Ā ýñiē āđóđ'đl ññēl-'liř nóulññāliř' đlāóēčč' óñ'člélič' đ'ñččāiúó ñččđñiēiā ā řēřēl ĐŘÑSS (iř 20% ó 78% đřöčliñiā), ñřē č ñđčöřñlēüiúó (đlāóēčč' ářēl 20% ó 77% đřöčliñiā). Řěčñóēüđ'čđčā āüē öiđřñ đ'ldliñčēüē đđlđřđřñiē, đřāi-'iul' 'āēlič' ,ēññđul' đđčālēč ē ñññřāēličł ēlēđññāř ířāčřāřěčñü ñiēüēi ó 6% ářēüíúó.

Āüāiāü: Čññēlāiāříčł đđiālāliř đđč đ'iāāldčēl' öčđēü Sanofi-Sinthelabo đđiāóöliñř řěčñó-ēüđ'čđčār.

Die Beurteilung der Wirksamkeit und Toleranz von Amisulprid bei Patienten mit Schizophrenie: Ergebnisse der 6-monatigen offenen klinischen Studie

Zusammenfassung

Ziel: In der in mehreren Zentren durchgeführten offenen Beobachtungsstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung des antipsychotischen Mittels neuer Generation, Amisulprid, beurteilt. Mit der Behandlung wurde in der Schizophrenie begonnen, die Zeitdauer der Studie betrug 6 Monate.

Methode: An der Studie nahmen 99 Kranke teil.

Ergebnisse: Nach 6 Behandlungsmonaten wurde die Besserung als bedeutend bei CGI bei 56 unter 99 an der Untersuchung teilnehmenden Kranken (56%) beurteilt. Die Behandlung wurde ein halbes Jahr lang bei 72 Kranken (72%) fortgesetzt. In dieser Gruppe beobachtete man eine bedeutende Reduzierung der Intensität sowohl der positiven Symptome in der PANSS - Skala (um 20% bei 78% der Patienten) und als auch der negativen (20% bei 77% der Patienten). Amisulprid war gut verträglich, die unerwünschten Symptome, die die

Schlussfolgerungen: Unterbrechung der Behandlung verursachten, wurden bei 6% der Kranken beobachtet.

L'efficacité et la tolérance de l'amisulpride chez les schizophrènes – résultats des examens cliniques ouverts durant six mois

Résumé

Objectif: Plusieurs centres psychiatriques observent durant six mois l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride – médicament antipsychotique de la nouvelle génération.

Méthode: 99 patients prennent part à cette observation.

Résultats: Après 6 mois de cette thérapie on observe l'amélioration significative CGI chez 56 patients (56%). 72 patients continuent la thérapie (72%). Dans ce groupe on note la réduction importante d'intensité des symptômes positifs mesurés par l'échelle PANSS (20% de 78% de patients) ainsi que des symptômes négatifs (20% de 77% de patients).

Conclusion: L'amisulpride est bien toléré, seulement chez 6% de patients on note des effets défavorables causant la fin prématurée de la thérapie.

Piśmiennictwo

1. Kapur S, Remington G. *Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia*. Ann. Rev. Med. 2001; 52: 503–517.
2. Kerwin R. *From pharmacological profiles to clinical outcomes*. Int Clin Psychopharmacol. 2000; 15 (supl. 4): 1–4.
3. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM. *Tardive dyskinesia: summary of a task force report of the American Psychiatric Association*. Am. J. Psychiatry 1980; 137: 1163–1172.
4. Perrault GH, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. *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.
5. 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*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 280: 83–97.
6. 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.
7. *Sanofi-Synthelabo. Amisulpride prescribing information (UK)*, 1999.
8. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. *The Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 13–22.
9. Martin S, Loo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, Rein W. *A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months*. Curr. Med. Res. Opin. 2002; 18(6): 355–362.
10. 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*. Psychopharmacol. 1997; 132: 396–401.
11. Puech A, Fleurot O, Rein W, the Amisulpride Study Group. *Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs haloperidol*. Acta Psychiatr. Scand. 1998; 98: 65–72.
12. Rein W. *Clinical profile of amisulpride in acute schizophrenia*. Exc. Med. 2000.
13. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y, the Amisulpride Study Group. *Amisulpride vs risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study*. Neuropsychopharmacol. 2002; 27(6): 1071–1081.
14. Wetzel H, Gründer G, Hillert A, Philip M, Gattaz WF, Saper H, Adler G, Schröder J, Rein W, Benkert O, the Amisulpride Study Group. *Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D₂-like antagonist to a mixed D₁-/D₂-like antagonist*. Psychopharmacol 1998; 137: 223–232.
15. Möller HJ, Danion JM, Boyer P, Loo H, Stalla-Bourdillon A. *A Pooled analysis of amisulpride*

- in negative schizophrenia*. Int. Psychiatry Forum, 6–8 June 2003, Budapest.
16. 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*. Int. Psychiatry Forum, 6–8 June 2003, Budapest.
 17. Saleem P, Olie JP, Loo H. *Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17: 1–8.
 18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13: 261–276.
 19. Linden M, Klausner J. *An international comparison of routine management of schizophrenia – the European long and short-term amisulpride (ELSA) study*. Int. Psychiatry Forum, 6–8 June 2003, Budapest.
 20. Danion JM, Rein W, Fleurot O, the Amisulpride Study Group. *Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 610–616.
 21. Schooler NR. *Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits*. Acta Psychiatr. Scand. 1994; 89 (supl. 380): 21–26.
 22. 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.
 23. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, Bale R, Fleurot O i in. *Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia*. Psychiatry Res. 1999, 102–117.

Otrzymano: 23.07.2003

Zrecenzowano: 6.11.2003

Przyjęto do druku: 19.01.2004

Adres: Małgorzata Rzewuska
Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa
al. Sobieskiego 1/9