

## **Amisulpryd – lek taki sam jak wszystkie czy inny? Aktualizacja**

### **Amisulpride – is it as all other medicines or is it different? An update**

Tomasz Hadryś<sup>1</sup>, Joanna Rymaszewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Katedra Psychiatrii, Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii

#### **Summary**

Amisulpride is an antipsychotic available in Europe since 1990s, in Poland since 2000. Subsequent years brought to Polish market more second-generation compounds such as ziprasidone and aripiprazole. In 2018, the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System issued positive recommendation for lurasidone in schizophrenia (Recommendation 30/2018) facilitating its entry to the market. Thanks to new molecules, therapeutic possibilities of medicines consequently rise, however, higher number of available substances of different properties brings also more dilemmas which one to pick. Since new publications of comparative drug trials, meta-analyses and systematic reviews are issued regularly, the authors present herein publications issued within last ten years focusing on amisulpride as opposed to other neuroleptics used in Poland. Although in many aspects it is equivalent to other atypical antipsychotics, it still has some advantages. Amisulpride seems to have better outcome than classic and atypical neuroleptics when it comes to depressive symptoms and predominant negative symptoms. It might also be superior to haloperidol in inducing symptomatic remission in first episode schizophrenia. Except for prolactin increase its side effects profile is favorable – it rarely leads to extrapyramidal symptoms (which are dose-dependent) and sedation. Therefore many patients accept treatment with amisulpride for its measurable clinical gains, such as improvement of positive symptoms and higher quality of life, compared to typical neuroleptics. Pharmacokinetics of amisulpride also encourage its wider use, especially when there is either a need for combined psychopharmacotherapy or comorbidity with general medical condition rises a need for somatic parallel treatment.

**Słowa kluczowe:** psychoza, amisulpryd, skuteczność kliniczna

**Key words:** psychosis, amisulpride, clinical effectiveness

## Wstęp

Wprowadzenie w 1952 roku na rynek farmaceutyczny chlorpromazyny zapoczątkowało erę psychofarmakoterapii. Dzięki niej ówczesna psychiatria wykluczenia chorych psychicznie ze społeczeństwa przeobraziła się w nowoczesną psychiatrię reintegrującą. Wielką w tym zasługą kolejnych, coraz skuteczniejszych i wybiórczych leków przeciwpsychotycznych. Współczesna psychiatria dysponuje już szerokim wachlarzem związków o udowodnionym działaniu. Kierując się często osobistym doświadczeniem klinicznym oraz przede wszystkim wytycznymi EBM, tj. zasadami medycyny opartej na dowodach, możemy dzisiaj wybierać wśród wielu leków, ordynując je pacjentom w zindywidualizowany sposób i pomagając im pokonać kryzys choroby psychicznej. Dobierając właściwie lek, dążymy do maksymalizacji efektu terapeutycznego, na który składa się nie tylko ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby, ale także minimalizacja działań niepożądanych. Ostatecznym celem jest powrót pacjenta do pełnienia ról społecznych, a przez to poprawa jakości jego życia oraz życia jego bliskich, dźwigających brzemień choroby psychicznej w rodzinie [1].

Dobrze dobrany lek powinien być skuteczny i akceptowany przez pacjenta. Brak współpracy w leczeniu, będący pochodną m.in. braku wglądu oraz nieakceptacji działań niepożądanych, może przekreślić nawet najlepszy według EBM lek. Amisulpryd w zestawieniu z innymi neuroleptykami wydaje się wyróżniać na korzyść niektórymi swoimi właściwościami. Zgodnie z EBM jest lekiem równie skutecznym wobec objawów wytwórczych co haloperidol, choć jednocześnie nie wykazuje jego działań pozapiramidowych [2]. Jest jednym z niewielu leków przeciwpsychotycznych skutecznych w leczeniu dominujących objawów ubytkowych [3]. Zważywszy na profil farmakologiczny, może być bezpieczny w połączeniach z innymi lekami [4] – raczej nie powoduje sedacji [5], a jego wpływ na przyrost masy ciała wydaje się umiarkowany [5, 6]. Wadą leku i przeszkodą w jego stosowaniu u niektórych pacjentów może być jednak jego wpływ na wzrost wydzielania prolaktyny [5, 6].

Celem niniejszej pracy był przegląd opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu doniesień z oryginalnych badań porównawczych oraz metaanaliz leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji z perspektywy amisulprydu, z uwzględnieniem jego efektywności oraz profilu objawów niepożądanych na tle pozostałych leków. Pomimo braku rejestracji w Polsce do stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku przeanalizowano także użycie amisulprydu w tej właśnie szczególnej grupie wiekowej.

## Fakty historyczne

Na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji składa się kilka klas neuroleptyków, jedną z nich są benzamidy. Pierwszą pochodną benzamidu był sulpiryd zsyntetyzowany w 1964 roku [7]. W kolejnych latach powstały: sultopryd, tiapryd oraz metoclopramid [8]. Amisulpryd zsyntetyzowano najpóźniej, bo w 1975 roku [7]. Potrzebnych było jednak 15 lat, zanim w 1990 roku lek ten został wprowadzony na rynek francuski, natomiast w Polsce pojawił się w obrocie dziesięć lat później, tj. w 2000 roku [4]. Nie

wszystkie substancje z tej grupy okazały się przydatne i bezpieczne klinicznie. Remoxipryd wypuszczony na rynek w latach dziewięćdziesiątych został z niego wycofany z powodu śmiertelnych przypadków anemii aplastycznej występującej z częstością 1:10 000 [8]. W Polsce w użyciu pozostają: sulpiryd i amisulpryd, metoclopramid – lek przeciwwymiotny oraz tiapryd – jedyny z tej grupy posiadający oficjalną rejestrację do stosowania u osób starszych z demencją i z zaburzeniami zachowania.

### Charakterystyka farmakologiczna amisulprydu

Ze względu na właściwości farmakodynamiczne amisulpryd to neuroleptyk szczególny. Nie wykazuje powinowactwa ani do receptorów dopaminergicznych  $D_1$ ,  $D_4$  i  $D_5$ , ani (lub tylko niewielkie) do receptorów serotoninergetycznych, noradrenergetycznych, histaminowych oraz cholinergicznych [9]. Może to tłumaczyć jego korzystny profil działań niepożądanych oraz bezpieczeństwo stosowania u chorych z współwystępującymi obciążeniami somatycznymi [6]. Wykazuje natomiast wybiórcze powinowactwo do receptorów  $D_2$  i  $D_3$ , przy czym efekt wpływu na te receptory jest zależny od dawki. Przy niskich dawkach  $\leq 10$  mg/kg m.c. lek ma właściwości agonistyczne wobec dopaminy, ponieważ działając na receptory presynaptyczne i pobudzając je, zwiększa napływ dopaminy do szczeliny synaptycznej. Przy dawkach wyższych lek łączy się z receptorami postsynaptycznymi, blokując je i wykazując już działanie antagonistyczne, które przekłada się na efekt przeciwpyschotyczny [7].

Dodatkowo amisulpryd wykazuje selektywność układową, wiążąc się preferencyjnie z receptorami dopaminy układu mezolimbicznego zamiast striatalnego. W związku z tym rzadziej niż inne neuroleptyki powoduje objawy pozapiramidowe i wykazuje korzystny wpływ na sferę afektywną i poznawczą [7]. W porównaniu do np. risperidonu czas jego łączenia się z receptorami jest krótki (42 sekundy vs. 28 minut) [10], co może mieć związek z niskim ryzykiem indukowania przez amisulpryd późnych dyskinez [7]. Właściwości farmakokinetyczne także wyróżniają amisulpryd. Badania zdrowych ochotników przyjmujących pojedynczą dawkę 50 mg leku wykazały dwa szczyty absorpcji – godzinę po przyjęciu dawki i po 4 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi 50%, objętość dystrybucji to 5,8 kg/l, a odsetek leku związanego z białkiem to jedynie 17% [9]. Ten ostatni parametr może mieć znaczenie, jeśli chodzi o bezpieczeństwo łączenia amisulprydu z innymi lekami wobec niskiego ryzyka wypierania tychże z połączeń białkowych we krwi [11]. Podobne znaczenie ma fakt, że amisulpryd tylko w niewielkim stopniu podlega metabolizmowi wątrobowemu i wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmięnionej [12], nie zakłóca więc metabolizmu innych leków, sam też pozostaje raczej odporny na zakłócenia ze strony leków silnie wpływających na aktywność układu cytochromu P450 [13].

Klirens nerkowy amisulprydu u osób zdrowych to około 20 l/h i może się obniżać wraz z wiekiem, maleje także istotnie w razie niewydolności nerek [7]. Istnieje liniowa zależność między dawką dobową leku a jego stężeniem we krwi. Dawka w przedziale 400–800 mg na dobę przynosi optymalne wysycenie receptorów  $D_2$  oraz optymalną odpowiedź kliniczną. Ten przedział dawek doustnych odpowiada stężeniu we krwi w zakresie 100–320 ng/ml. Stężenie we krwi poniżej 100 ng/ml wiąże się z brakiem

odpowiedzi klinicznej, a stężenie powyżej 320 ng/ml niesie ze sobą ryzyko objawów pozapiramidowych [14].

W wypadku osób w podeszłym wieku, w tym osób z otępieniem w chorobie Alzheimera, u których stosuje się neuroleptyki z powodu objawów wytwórczych, agitacji czy agresji, okno terapeutyczne amisulprydu jest inne niż podane wyżej wartości, dotyczące osób młodych. W grupie wiekowej >65. roku życia dawkowanie amisulprydu w przedziale 25–75 mg dziennie przynosi efekt przeciwpsychotyczny, przy czym minimalne stężenie we krwi wymagane do osiągnięcia tego efektu wynosi 20 ng/ml, co odpowiada wysyceniu receptorów D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> rzędu 43% (jądro ogoniaste), 25% (skorupa) i 43% (wzgórze). Objawy pozapiramidowe pojawiają się powyżej 60 ng/ml i przy wysyceniu receptorów D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> rzędu 61% (jądro ogoniaste), 49% (skorupa) i 69% (wzgórze) [15].

### **Formalno-prawne wytyczne do refundacji i leczenia**

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) stanowi punkt odniesienia przy podejmowaniu decyzji klinicznych i refundacyjnych. Jedynym zarejestrowanym w Polsce wskazaniem do stosowania amisulprydu jest „leczenie ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych” [16]. Jest to zarazem jedyne wskazanie do refundacji tego leku. W ostrych zaburzeniach psychotycznych z przewagą objawów wytwórczych ChPL sugeruje dawki od 400 do 800 mg dziennie. Dawki powyżej 1200 mg nie są zalecane. U pacjentów z przewagą objawów negatywnych ChPL rekomenduje dawki od 50 do 300 mg.

### **Amisulpryd w leczeniu pierwszego epizodu psychozy schizofrenicznej lub podobnej – badanie EUFEST i OPTiMiSE**

Do badania EUFEST (*European First-Episode Schizophrenia Trial*), którego wyniki opublikowano w 2009 roku, włączono 498 pacjentów [17]. Było to otwarte badanie kliniczne z randomizacją prowadzone w ośrodkach z Izraela oraz z 13 krajów Europy, w tym także z Polski. Rekrutowano pacjentów w przedziale wiekowym 18–40 lat (średnia wieku 26 lat), którzy spełniali kryteria DSM-IV dla schizofrenii (53%), zaburzenia schizoafektywnego (7%) bądź podobnego do schizofrenii (40%) oraz byli w pierwszym epizodzie choroby, tzn. czas, jaki upłynął od pierwszego wystąpienia objawów wytwórczych, nie był dłuższy niż 2 lata, a czas leczenia jakimkolwiek neuroleptykiem w ciągu ostatniego roku nie przekraczał dwóch tygodni lub sześciu tygodni kiedykolwiek w życiu pacjenta. Pacjentów monitorowano przez 12 miesięcy i za główne kryterium poprawy klinicznej przyjęto dwie dychotomiczne zmienne oparte na wynikach skali PANSS [18]. Były to: współczynnik odpowiedzi klinicznej rozumiany jako  $\geq 50\%$  poprawa w całkowitym wyniku PANSS w ciągu 12 miesięcy ( $(\text{PANSS}_{\text{baseline}} - \text{PANSS}_{\text{follow-up}}) \times 100 / \text{PANSS}_{\text{baseline}}$ ) oraz remisja w tym samym okresie definiowana według kryteriów Andreasen [19]. Zgodnie z nimi za

remisję przyjmuje się wynik  $\leq 3$  punkty (nasilenie objawu nie większe niż „łagodne”) utrzymujący się przynajmniej przez pół roku w wybranych pozycjach PANSS (tj. urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania omamowe, splecenie afektu, wycofanie społeczne, brak spontaniczności, manieryzmy i zastyganie, niezwykle treści myślenia).

Pacjentów losowo, ale w sposób otwarty, przypisano do grup leczonych haloperidolem 1–4 mg dziennie, amisulprydem 200–800 mg, olanzapiną 5–20 mg, kwetiapiną 200–750 mg lub ziprasidonem 40–160 mg. Współczynnik odpowiedzi klinicznej  $\geq 50\%$  wypadł najlepiej dla amisulprydu oraz olanzapiny: 67% pacjentów w każdej z tych dwóch grup terapeutycznych odczuło poprawę stanu klinicznego; najgorszy był dla haloperidolu (37%) i różnica ta była istotna statystycznie (współczynnik ryzyka (HR) amisulpryd vs. haloperidol 2,27, 95% przedział ufności (95%CI) 1,51 do 3,42,  $p = 0,001$ ). Ziprasidon, podobnie jak kwetiapina, uplasował się pomiędzy haloperidolem oraz amisulprydem, przy czym efekt działania haloperidolu i kwetiapiny nie różnił się statystycznie. Remisję w ciągu 12 miesięcy najczęściej przynosiły olanzapina (41% pacjentów na tym leku) oraz amisulpryd (40%), najrzadziej zaś – haloperidol (17%). Tutaj także była to różnica istotna statystycznie (HR amisulpryd vs. haloperidol 2,49, 95%CI 1,43 do 4,35,  $p = 0,012$ ).

Neuroleptyki drugiej generacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą pod względem obu zmiennych skuteczności klinicznej przyjętych w tym badaniu. W 12. miesiącu obserwacji wciąż więcej pacjentów leczonych amisulprydem lub olanzapiną, tj. około 37–38%, wykazywało objawową remisję w porównaniu do 17% leczonych haloperidolem. Autorzy badania stwierdzili ponadto, że amisulpryd okazał się najsilniejszym predyktorem uzyskania co najmniej 50% poprawy objawowej lub remisji w ciągu 12 miesięcy leczenia pierwszego epizodu psychozy, szczególnie w porównaniu z haloperidolem. Badanie EUFEST miało jednak swoje ograniczenia, które mogą wpływać na uzyskane wyniki – tj. dawka haloperidolu była dość niska, badanie nie było zaślepione i preferencje klinicystów dotyczące leków mogły się okazać tutaj istotne, stosowano zbyt długie interwały pomiędzy kolejnymi ocenami PANSS, a w wypadku brakujących wyników w tej skali, np. z powodu utraty kontaktu z pacjentem, przyjmowano oceny z ostatniego dostępnego badania.

Innym badaniem dostarczającym nowszych informacji o potencjale amisulprydu w pierwszym epizodzie psychozy jest badanie OPTiMiSE (*The Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe*), którego wyniki zostały opublikowane w 2018 roku [20]. Na korzyść amisulprydu przemawia podobna skuteczność kliniczna co olanzapiny, przy mniejszej liczbie działań niepożądanych tego pierwszego, zwłaszcza w perspektywie leczenia długoterminowego. Badanie OPTiMiSE przeprowadzono w Izraelu oraz 14 krajach Europy (również w Polsce). Składało się z trzech faz: czterotygodniowej fazy otwartej, podczas której wszystkich pacjentów leczono amisulprydem w dawce 200–800 mg, następnie sześciotygodniowej fazy zamkniętej z podwójnie ślepą próbą z randomizacją do grupy leczonej olanzapiną (5–20 mg) lub amisulprydem (200–800 mg) oraz fazy trzeciej, otwartej, trwającej 12 tygodni, podczas których wszystkich pacjentów dotychczas bez remisji leczono kłozapiną (100–900 mg). Zasady rekrutacji oraz definicja pierwszego epizodu choroby były identyczne z tymi stosowanymi w badaniu EUFEST. Włączano pacjentów w pierwszym epizodzie cho-

roby (średnia wieku 26 lat; odchylenie standardowe (*SD*) 6,0) z diagnozą schizofrenii (51%), zaburzenia schizoafektywnego (6%) lub podobnego do schizofrenii (43%). Wykluczono pacjentów leczonych bez ich zgody. Pacjent przechodził do kolejnej fazy badania, jeśli w poprzedniej nie osiągnął remisji definiowanej, podobnie jak w badaniu EUFEST, według kryteriów Andreasen, które zostały tutaj nieco zmodyfikowane – zrezygnowano z kryterium czasowego, tj. minimum półrocznego utrzymywania się niskiej punktacji w wybranych pozycjach PANSS.

Do fazy pierwszej weszło 446 osób, z których 56% (250 pacjentów) osiągnęło remisję dzięki amisulprydowi podawanemu w średniej dawce 490,4 mg (*SD* 207,4). Jeśli pominąć w analizach wszystkie przypadki drop-out z jakiegokolwiek powodu w tej fazie (75 osób), wówczas odsetek remisji wzrasta do 67%. Pacjenci byli wyłączani z badania na tym jego etapie z powodu wycofania swojej zgody (28 osób), zdarzeń niepożądanych (16), nieprzestrzegania protokołu (9), braku follow-up (8), na skutek decyzji lekarza (7). Ponadto zarejestrowano 2 próby samobójcze oraz 5 hospitalizacji bez zgody pacjenta.

Do fazy drugiej zakwalifikowano 121 pacjentów bez remisji. Spośród nich jednak do badania nie przystąpiło 28 osób, ponieważ 22 osoby wycofały zgodę, w wypadku 4 osób doszło do zdarzeń niepożądanych, u jednej stwierdzono pogorszenie stanu psychicznego, a jedną z badania wycofał lekarz prowadzący. Po 6 tygodniach 34% uczestników fazy drugiej było w remisji (32 osoby z 72, które ukończyły tę fazę). Nie ukończyło badania 21 osób, z powodu: zdarzeń niepożądanych (7), braku skuteczności (2), nieprzestrzegania protokołu (4), „innych przyczyn” (6), braku follow-up (2). W fazie drugiej amisulpryd (średnia dawka 590,9 mg; *SD* 236,1) był równie skuteczny co olanzapina (15,6 mg; *SD* 6,5), a wyrażało się to nie tylko w podobnej liczbie remisji osiągniętych przy leczeniu każdym z tych leków (współczynnik szans (OR) dla amisulprydu 1,07, 95%CI 0,38 do 2,96), ale też w braku różnicy pomiędzy oboma lekami w zmniejszaniu wyników PANSS (standaryzowana średnia różnica (*SMD*) dla amisulprydu – 3,24, 95%CI – 10,07 do 3,60;  $p = 0,35$ ). Ponadto liczba drop-out w obu grupach terapeutycznych była statystycznie taka sama (30% dla amisulprydu vs. 15% dla olanzapiny, 95%CI – 2,5 do 30,7;  $p = 0,093$ ). Olanzapina jednak powodowała istotnie większy wzrost masy ciała niż amisulpryd (4,4 kg; *SD* 3,65 vs. 2,29 kg; *SD* 3,07;  $p = 0,021$ ). Pod względem innych objawów niepożądanych (np. pozapiramidowe, zaburzenia seksualne) nie było różnicy.

Na tej podstawie autorzy badania wyciągnęli wniosek, że w wypadku leczenia pierwszego epizodu psychozy i nieskuteczności leku pierwszego rzutu (amisulprydu) w ciągu pierwszych 4 tygodni, zmiana na kolejny neuroleptyk (olanzapinę) w kolejnych tygodniach może nie być wskazana. Badanie OPTiMiSE pokazało, że pacjenci, którzy kontynuowali leczenie amisulprydem, osiągnęli remisję lub poprawę kliniczną w następnych tygodniach leczenia i w podobnym stopniu, co pacjenci przestawieni na olanzapinę, doświadczając przy tym mniej działań niepożądanych. Skumulowany odsetek remisji po amisulprydzie po 10 tygodniach leczenia, tj. po drugiej fazie badania, z pominięciem wszystkich przypadków drop-out, był wysoki i wynosił około 76%.

Do fazy trzeciej badania przeszło 28 osób, z których 10 odpadło w jej trakcie (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych – 4, wycofania zgody – 2, braku follow-up – 2).



Fazę ukończyło 18 osób, a remisję osiągnęło 5 (18%), przyjmując klozapinę (średnia dawka 279 mg; *SD* 130,2). Dodatkowo część z pozostałych osób osiągnęła istotną statystycznie poprawę objawową wyrażającą się redukcją w wynikach PANSS, średnio około 10 tygodnia leczenia klozapiną.

Ponieważ zmiana neuroleptyku na inny przy niepowodzeniu pierwszego leczenia nie przyniosła tutaj większej skuteczności niż pozostanie przy dotychczasowym leku, autorzy badania zasugerowali konieczność rewizji zasad stosowania klozapiny – leku „ostatniej szansy”, mówiących o jej włączaniu dopiero po dwóch nieskutecznych terapiach. Ich zdaniem szybsze zastosowanie klozapiny, bez próby leczenia drugim neuroleptykiem, może skrócić czas potrzebny do osiągnięcia poprawy klinicznej lub remisji.

### **Amisulpryd a neuroleptyki klasyczne oraz drugiej generacji**

W metaanalizie Leuchta i wsp. [2] porównującej neuroleptyki drugiej generacji z lekami pierwszej generacji, opublikowanej w czasopiśmie „Lancet” w 2009 roku, uwzględniono 239 publikacji ze 150 badań obejmujących grupę 21 533 pacjentów z rozpoznaniem psychozy (schizofrenia, zaburzenie schizoafektywne, podobne do schizofrenii, urojeniowe). Praca dotyczy wyłącznie badań z podwójnie ślepą próbą, ponieważ okazało się, że badania otwarte lub z pojedynczą ślepą próbą wykazują stałą tendencję do faworyzowania neuroleptyków drugiej generacji. Te ostatnie reprezentowane były przez amisulpryd w dawce 50–800 mg, aripiprazol 10–30 mg, olanzapinę 10–20 mg, kwetiapinę >250 mg, risperidon 4–6 mg, sertindol 16–24 mg i ziprasidon 120–160 mg. Jako komparatora pierwszej generacji używano haloperidolu (95 badań) w dawce z punktem odcięcia na poziomie 7,5 lub 12 mg dziennie bądź innego neuroleptyku klasycznego o niskim potencjale przeciwpsychotycznym w dawce ekwiwalentnej do chlorpromazyny 600 mg dziennie (m.in. chlorpromazyna, perfenazyna, flufenazyna, flupenthixol, perazyna). Średnia wieku wynosiła 36,2 lat, a średni czas trwania choroby 11,8 lat. Większość badań obejmowała okres obserwacji do 12 tygodni, pozostałe do 6 miesięcy lub dłużej.

Amisulpryd (w podobnym stopniu jak klozapina, olanzapina i risperidon) okazał się skuteczniejszy niż klasyczne neuroleptyki w opanowywaniu objawów pozytywnych i negatywnych. Pozostałe neuroleptyki drugiej generacji (aripiprazol, kwetiapina, sertindol, ziprasidon) były porównywalne z lekami klasycznymi w leczeniu obu grup objawów psychotycznych. Może z tego wynikać, że nie wszystkie nowe leki przeciwpsychotyczne są z założenia skuteczniejsze niż klasyczne neuroleptyki wobec objawów ubytkowych. Dodatkowo amisulpryd (ale też klozapina, olanzapina i aripiprazol) charakteryzował się wyższą od klasycznych neuroleptyków skutecznością w wypadku objawów depresyjnych. Nie miał jednak lepszych właściwości zapobiegających nawrotom psychozy niż chociażby haloperidol. W 14 badaniach długookresowych przewagę pod tym względem miały olanzapina i risperidon, tyle że amisulpryd zapewniał pacjentom istotnie statystycznie wyższą jakość życia niż klasyczne neuroleptyki. Spośród leków drugiej generacji podobną właściwością wykazały się jeszcze tylko klozapina oraz sertindol.

Analiza działań niepożądanych dowiodła, że wszystkie badane neuroleptyki atypowe wywoływały zdecydowanie mniej objawów pozapiramidowych niż haloperidol, nawet gdy był on stosowany w relatywnie niskich dawkach, tj. 3–4 mg dziennie, ale były porównywalne w tym zakresie do klasycznych neuroleptyków o niskim potencjale przeciwpsychotycznym. Poza aripiprazolem i ziprasidonem pozostałe atypowe leki istotnie częściej niż haloperidol powodowały przyrost masy ciała, ale nie bardziej niż leki klasyczne o niskim potencjale. Amisulpryd wpływał na wagę ciała, a zakres tego efektu pozycjonował go w sąsiedztwie aripiprazolu, przynajmniej w relatywnie krótkim okresie obserwacji – większość badań obejmowała bowiem 12 tygodni leczenia.

Późniejsza metaanaliza Leuchta i wsp. [21], tym razem z 2013 roku, objęła aż 13 leków atypowych, porównując je z dwoma klasycznymi środkami: haloperidolem i chlorpromazyną oraz z placebo. Amisulpryd znalazł się tutaj obok m.in. kłozapiny, olanzapiny, ziprasidonu, aripiprazolu, asenapiny, paliperidonu, risperidonu, sertindolu i kwetiapiny. Były to porównania wielokierunkowe pomiędzy dwoma lekami lub większą ich liczbą a typowym komparatorem. Wybrano 212 badań ogłoszonych pomiędzy 1955 a 2012 rokiem z 43 049 uczestnikami o średniej wieku 38,4 lat (*SD* 6,9) i średnim czasie trwania choroby wynoszącym 12,4 lat (*SD* 6,6). W ponad 99% wypadków były to badania z podwójnie ślepą próbą. Większość z nich, tj. 144 badania, została wykonana na zlecenie firm farmaceutycznych. W badaniach rekrutowano pacjentów ze schizofrenią (lub zaburzeniem schizoafektywnym, podobnym do schizofrenii bądź urojeniowym), wykluczając jednak pacjentów z dominującymi objawami ubytkowymi, ze współchorobowością, lekoopornością lub w fazie ustabilizowania. Z tego powodu uzyskane wyniki nie mogą być generalizowane na wszystkie grupy pacjentów, zwłaszcza na młodych, lekoopornych, stabilnych czy z dominującymi objawami ubytkowymi. Leki były dawkowane w monoterapii elastycznie, indywidualnie dla każdego pacjenta, lub w dawkach sztywnych, do maksimum dopuszczonego odpowiednimi wskazaniami rejestracyjnymi. Zmiennymi zależnymi były tutaj średnia ogólna zmiana objawowa (mierzona skalą PANSS lub BPRS [22]), przerwanie terapii z jakiegokolwiek powodu, przyrost masy ciała, hiperprolaktynemia, użycie leków przeciwparkinsonowskich jako wskaźnik obecności objawów pozapiramidowych, wydłużenie QTc oraz sedacja. Brano pod uwagę głównie leczenie ostre, tj. 6-tygodniowe. Zadbano, aby w metaanalizie nie doszło do porównań „niesprawiedliwych”, tj. dużych dawek jednego leku z małymi innego.

Haloperidol był dawkowany w przedziałach od poniżej 7,5 mg do powyżej 12 mg, chlorpromazyna w dawkach od poniżej 500 mg do powyżej 600 mg. Wszystkie leki były skuteczniejsze niż placebo w generowaniu średniej ogólnej zmiany objawowej, przy czym najskuteczniejsza była kłozapina (*SMD* – 0,88, 95% *CrI* – 1,03 do – 0,73). Tuż za nią znalazł się amisulpryd (*SMD* – 0,66, 95% *CrI* – 0,78 do – 0,53), ale także olanzapina i risperidon. Pozostałe leki były mniej skuteczne. Przerwanie terapii z jakiegokolwiek powodu było miarą akceptacji leczenia i w tym zakresie amisulpryd wykazał swą przewagę nad pozostałymi lekami w badaniu. Pod względem akceptowalności leczenia uplasował się najbliżej placebo spośród badanych leków (współczynnik szans (*OR*) 0,43, 95% *CrI* 0,32 do 0,57). Podobnie wypadły także olanzapina (*OR* 0,46, 95% *CrI* 0,41 do 0,52) i kłozapina (*OR* 0,46, 95% *CrI* 0,32



do 0,65). Oznacza to, że leki ze szczytu hierarchii skuteczności klinicznej (klozapina, amisulpryd i olanzapina) są jednocześnie najbardziej akceptowalne przez pacjentów. Być może jest to zasługą nie tyle akceptowalnego profilu objawów niepożądanych, ile skuteczności klinicznej, bowiem w analizowanych badaniach około 40% przerwanych terapii wynikało z braku efektu terapeutycznego, a jedynie 17% z działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę przyrost masy ciała, najgorzej wypadła olanzapina (*SMD* 0,74, 95%CrI 0,67 do 0,81), najlepiej zaś haloperidol (*SMD* 0,09, 95%CrI – 0,00 do 0,17). Amisulpryd (*SMD* 0,20, 95%CrI 0,05 do 0,35) był tuż za ziprasidonem i aripiprazolem, ale przed paliperidonem i risperidonem. W porównaniu do placebo klozapina rzadziej powodowała objawy pozapiramidowe, natomiast amisulpryd był porównywalny do placebo (OR 1,6, 95%CrI 0,88 do 2,65). Ze względu na brak wystarczających danych metaanaliza nie dostarczyła informacji o wpływie amisulprydu na wydzielanie prolaktyny. Jeśli chodzi o wydłużenie odstępu QTc, wbrew wcześniejszym przekonaniom amisulpryd wypadł niekorzystnie (OR 0,66, 95%CrI 0,39 do 0,91), zresztą podobnie jak sertindol (OR 0,90, 95%CrI 0,76 do 1,02). Jest to jednak wynik niepewny, został bowiem oparty na niepełnym panelu danych – zabrakło bezpośrednich porównań amisulprydu do placebo, a dostępne były tylko porównania z olanzapiną. Zdecydowanie bezpieczniejszy pod tym względem okazał się aripiprazol (OR 0,01, 95%CrI – 0,13 do 0,15). Najmniej sedatywnym lekiem spośród badanych był amisulpryd (OR 1,42, 95%CrI 0,72 do 2,51), w czym dorównał placebo, podobnie jak aripiprazol. Natomiast najgorzej wypadła klozapina (OR 8,82, 95%CrI 4,72 do 15,06).

### **Amisulpryd w leczeniu psychozy z zaznaczonymi lub dominującymi objawami ubytkowymi**

W 2018 roku został opublikowany przegląd systematyczny poświęcony ocenie, w jakim stopniu neuroleptyki nowej generacji mogą być skuteczne w leczeniu psychozy z pierwotnie dominującymi bądź zaznaczonymi objawami ubytkowymi [3]. Za objawy ubytkowe dominujące uznaje się te, którym nie towarzyszą lub towarzyszą tylko w minimalnym stopniu objawy wytwórcze. Natomiast objawy ubytkowe zaznaczone osiągają znamienność kliniczną i współwystępują z objawami wytwórczymi o dowolnym nasileniu, również dominującym. W przeglądzie uwzględniono 21 randomizowanych badań klinicznych z lat 1989–2017 przeprowadzonych na grupie 3451 pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem schizoafektywnym lub podobnym do schizofrenii. Badano 34 leki przeciwpsychotyczne, tj. wszystkie neuroleptyki atypowe oraz niektóre klasyczne, w dowolnej dawce i o dowolnej drodze podania, zarówno w monoterapii, jak i w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora. Miara skuteczności leku była zmiana w odpowiedniej skali oceny objawów negatywnych, tj. PANS, SANS [23] lub BNSS [24]. Dodatkowymi zmiennymi oceny leku były m.in.: zmiana w nasileniu objawów wytwórczych oraz depresyjnych. Około 67% pacjentów stanowili mężczyźni, średnia wieku to 39 lat, a mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 12 tygodni (zakres 6–52 tygodni).

Cztery dostępne badania porównujące amisulpryd w dawce 50–300 mg z placebo pokazują, że lek ten był istotnie statystycznie lepszy niż placebo w eliminowaniu do-

minujących objawów ubytkowych i depresyjnych (badani = 590, *SMD* 0,47, 95%CI 0,23 do 0,71), a jednocześnie jego wpływ na objawy pozytywne nie różnił się od placebo, prawdopodobnie z powodu zbyt niskiej dawki. Był to jedyny lek spośród uwzględnionych w tym przeglądzie systematycznym i porównanych z placebo, który jednoznacznie wykazał swoją przewagę wobec placebo w leczeniu chorych z psychozą z dominującymi objawami ubytkowymi. W jedynym badaniu, w którym porównywano amisulpryd do olanzapiny (dawka 5–20 mg), nie stwierdzono różnicy pomiędzy tymi lekami, jeśli chodzi o ich wpływ na dominujące objawy ubytkowe. Olanzapina natomiast nie okazała się skuteczniejsza od placebo wobec dominujących objawów ubytkowych, depresyjnych, a także pozytywnych. Amisulpryd zestawiany z flufenazyną (średnia dawka 100–210 mg vs. 4–9,6 mg), haloperidolem (dawki nieznane) oraz ziprasidonem (średnie dawki 145 mg vs. 118 mg) nie wykazał przewagi w leczeniu zaznaczonych objawów ubytkowych, ale w jednym małym badaniu był skuteczniejszy od flufenazyny w leczeniu objawów depresyjnych (badani = 48, *SMD* – 0,78, 95%CI – 1,37 do – 0,19). Przeciwdepresyjny efekt amisulprydu był znaczący statystycznie i wyróżniał ten lek na tle innych neuroleptyków. Może to mieć związek z jego antagonizmem wobec receptora 5-HT<sub>7</sub> [25]. Należy też w tym miejscu poczynić zastrzeżenie, że większość badań potwierdzających skuteczność amisulprydu wobec objawów depresyjnych była sponsorowana przez koncerny farmaceutyczne.

### **Amisulpryd w sytuacjach szczególnych – zaawansowany wiek**

Skuteczność amisulprydu stosowanego zgodnie ze wskazaniami, tj. w grupie osób młodych i w średnim wieku, z rozpoznaniem schizofrenii z objawami pozytywnymi i/lub negatywnymi, została potwierdzona wieloma badaniami. Mniej natomiast wiadomo o tzw. zastosowaniach off label i/lub w nietypowych grupach wiekowych. Istnieją doniesienia sugerujące skuteczność amisulprydu w leczeniu psychozy podobnej do schizofrenii o bardzo późnym początku (>60. roku życia) bez współwystępujących zaburzeń nastroju oraz otępienia, w której przebiegu zwykle występują urojenia prześladowcze oraz wielomodalne halucynacje.

Howard i wsp. [26] w swoim randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą dowiedli skuteczności amisulprydu w takim wskazaniu w porównaniu do placebo. Pacjentów alokowano losowo do trzech grup badawczych. Pierwsza otrzymywała przez 24 do 36 tygodni amisulpryd w dawce 100 mg dziennie, druga otrzymywała przez 12 tygodni amisulpryd, a potem przez 12 do 24 tygodni placebo. W trzeciej grupie sytuacja była odwrotna – najpierw podawano jej przez 12 tygodni placebo, potem amisulpryd. Miarą efektywności leczenia była zmiana w wynikach BPRS oraz występowanie objawów pozapiramidowych mierzonych skalą Simpsona i Angusa [27]. Analizie poddano dane 92 pacjentów. Średnia wieku w badaniu wynosiła 80,2 lat (*SD* 6,9), a czas utrzymywania się objawów przekraczał 6 miesięcy. Różnica w wynikach BPRS była istotna statystycznie na korzyść amisulprydu po 4 tygodniach leczenia (6,7 punktów, 95%CI 3,2 do 10,3; *p* = 0,0003) i wzrastała w 12. tygodniu leczenia do 7,7 punktów (95% CI 3,8 do 11,5). W kolejnych tygodniach badania w wypadku pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania amisulprydu, przechodząc

na placebo, obserwowano regresję poprawy klinicznej w postaci wzrastającej punktacji BPRS. Nie zarejestrowano statystycznie istotnej różnicy w przyrostach punktacji w skali Simpsona i Angusa pomiędzy pacjentami przyjmującymi placebo i amisulpryd, jednak to w grupie z amisulprydem pojawiały się objawy pozapiramidowe oraz poważne zdarzenia niepożądane. Także w tej grupie badanych częściej niż w grupie placebo zdarzały się upadki, jednak nie była to różnica znamienna statystycznie. Mimo niekorzystnych działań niepożądanych związanych z dawką 100 mg amisulprydu w tej grupie wiekowej osiągnięte korzyści kliniczne w postaci redukcji nasilenia objawów zdaniem autorów były znaczące i przeważały nad ryzykiem związanym z leczeniem.

Poza psychozą podobną do schizofrenii w wieku podeszłym amisulpryd bywa też stosowany off label u pacjentów z otępieniem w celu łagodzenia współwystępujących objawów wytwórczych oraz zaburzeń zachowania. I tutaj dawka leku jest minimalna (ok. 50 mg dziennie), a jego efektywność zachęcająca przy stosunkowo niewielkim ryzyku działań niepożądanych, w szczególności w postaci sedacji, objawów pozapiramidowych czy wpływu na układ krążenia i wynikających z tego upadków. Ryzyko działań niepożądanych można zredukować, przestrzegając zasady, że im starszy i szczuplejszy jest pacjent, tym ta dawka powinna być niższa. Według Reeves i wsp. [28] klirens nerkowy amisulprydu w wieku 85 lat może być nawet o 54% niższy niż w wieku 65 lat. Dodatkowo w przedziale wiekowym 65–85 lat stężenie leku we krwi może zależeć od masy ciała: przy dawce dziennej 50 mg amisulprydu i wadze 70 kg wzrastało wraz z wiekiem z 30 do 85 ng/ml, a przy wadze ciała 50 kg – z 40 do 120 ng/ml, znacznie przekraczając poziom, przy którym pojawiają się objawy pozapiramidowe [28].

### Podsumowanie

1. Amisulpryd jest skuteczniejszy od haloperidolu w indukowaniu remisji i w przynoszeniu co najmniej 50% poprawy stanu psychicznego w pierwszym epizodzie psychozy. W tym zakresie jest porównywalny do olanzapiny i nieco słabszy niż kłozapina, jest jednak pozbawiony działań niepożądanych tych dwóch leków.
2. Amisulpryd powoduje przyrost masy ciała, ale w mniejszym stopniu niż olanzapina i nieco większym niż aripiprazol.
3. W porównaniu do kłozapiny amisulpryd rzadko powoduje sedację, nie częściej niż placebo.
4. W porównaniu do haloperidolu amisulpryd rzadziej wywołuje objawy pozapiramidowe, nie częściej niż placebo.
5. Amisulpryd powoduje wzrost wydzielania prolaktyny, podobnie jak risperidon, oraz może wydłużać odstępowanie QTc, podobnie jak sertindol.
6. Amisulpryd jest skuteczniejszy od placebo oraz od klasycznych neuroleptyków w leczeniu objawów depresyjnych i ubytkowych dominujących w obrazie klinicznym.
7. Amisulpryd w małych dawkach może być ostrożnie stosowany (off label) u osób >60. roku życia z psychozą podobną do schizofrenii o bardzo późnym początku.

8. Wydłużenie leczenia amisulprydem pierwszego epizodu psychozy przy niedostatecznej odpowiedzi klinicznej w ciągu pierwszych 4 tygodni może być równie skuteczne, co zmiana na olanzapinę po czwartym tygodniu, oszczędza jednak pacjentom kolejnych tygodni oczekiwania na efekt terapeutyczny nowego leku.

### Piśmiennictwo

1. Hadryś T, Adamowski T, Kiejna A. *Mental disorder in Polish families: Is diagnosis a predictor of caregiver's burden?* Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2011; 46(5): 363–372.
2. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis.* Lancet. 2009; 373(9657): 31–41.
3. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A i wsp. *Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018; 268(7): 625–639.
4. Łoza B. *Amisulpryd: szerokie spektrum zastosowań klinicznych.* Neuropsychiatria – Przegląd Kliniczny. 2017; 9(1): 18–23.
5. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M i wsp. *Safety, tolerability, and risks associated with first – and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review.* Ther. Clin. Risk Manag. 2017; 13: 757–777.
6. Juruena FM, Pondé de Sena E, Reis de Oliveira I. *Safety and tolerability of antipsychotics: Focus on amisulpride.* Drug Healthc Patient Saf. 2010; 2: 205–211.
7. Rzewuska M. *Amisulprid w leczeniu chorych na schizofrenię – podsumowanie danych, 2008.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2008; 24(4): 227–242.
8. Vardanyan R, Hrubby V. *Synthesis of Best-Seller Drugs.* London: Elsevier; 2016.
9. McKeage K, Plosker GL. *Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia.* CNS Drugs. 2004; 18(13): 933–956.
10. Seeman P. *An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics.* Am. J. Psychiatry. 2005; 162(10): 1984–1985.
11. Bohnert T, Gan LS. *Plasma protein binding: From discovery to development.* J. Pharm. Sci. 2013; 102(9): 2953–2994.
12. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. *Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2004; 14(3): 245–250.
13. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. *Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions.* Curr. Drug Metab. 2008; 9(5): 410–418.
14. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S, Eich FX, Hiemke C. *Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia.* J. Psychiatric Res. 2007; 41(8): 673–679.
15. Reeves S, McLachlan E, Bertrand J, Antonio FD, Brownings S, Nair A i wsp. *Therapeutic window of dopamine D2/3 receptor occupancy to treat psychosis in Alzheimer's disease.* Brain. 2017; 140(4): 1117–1127.
16. ChPL. [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Solian\\_100\\_200.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Solian_100_200.pdf).

17. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S i wsp. *Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST)*. Schizophr. Res. 2009; 115(2–3): 97–103.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
19. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. *Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus*. Am. J. Psychiatry. 2005; 162(3): 441–449.
20. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M i wsp. *Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): A three-phase switching study*. Lancet Psychiatry. 2018; 5(10): 797–807.
21. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2013; 382(9896): 951–692.
22. Overall JE, Gorham DR. *The brief psychiatric rating scale*. Psychol. Rep. 1962; 10(3): 799–812.
23. Andreasen NC. *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations*. Br. J. Psychiatry. 1989; 155(Suppl 7): 49–58.
24. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. *The schedule for the deficit syndrome. An instrument for research in schizophrenia*. Psychiatry Res. 1989; 30(2): 119–123.
25. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. *Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: Relevance for antidepressant actions in vivo*. Psychopharmacology. 2009; 205(1): 119–128.
26. Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P i wsp. *Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): A randomised, controlled, double-blind trial*. Lancet Psychiatry. 2018; 5(7): 553–563.
27. Simpson GM, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1970; 212: 11–19.
28. Reeves S, Bertrand J, D’Antonio F, McLachlan E, Nair A, Brownings S i wsp. *A population approach to characterise amisulpride pharmacokinetics in older people and Alzheimer’s disease*. Psychopharmacology. 2016; 233(18): 3371–3381.

Adres: Tomasz Hadrys  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
Katedra Psychiatrii  
50-367 Wrocław, Wyb. L. Pasteura 10  
e-mail: tomasz.hadrys@umed.wroc.pl

Otrzymano: 4.01.2019

Zrecenzowano: 13.01.2019

Otrzymano po poprawie: 18.03.2019

Przyjęto do druku: 2.05.2019