

Małgorzata Rzewuska

Amisulprzyd – atypowy lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii Warszawa

Streszczenie

W pracy omówiono właściwości farmakologiczne i działanie kliniczne amisulprzydu, leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji niedawno zarejestrowanego w Polsce. Atypowe właściwości farmakologiczne amisulprzydu, wyniki badań klinicznych porównujących działanie leku z haloperidolem, flupentiksolem i risperidonem wskazują na jego przydatność w schizofreniach, zarówno zaostrzeniach, jak i w stanach rezydualnych. Amisulprzyd jest jedynym lekiem przeciwpsychotycznym zbadanym pod kątem skuteczności w stosunku do pierwotnych objawów negatywnych w schizofrenii. Jest jedynym lekiem, który wyniki badań pozwalają uznać za skuteczny w stosunku do tych objawów. Jest lekiem dobrze tolerowanym rzadko powodującym objawy pozapiramidowe i poza (zależną od dawki) hiperprolaktynemią pozbawionym działań niepożądanych cechujących wiele leków przeciwpsychotycznych zarówno klasycznych jak i drugiej generacji.

Summary

The paper outlines pharmacological characteristics and clinical action of Amisulpride, a second-generation antipsychotic drug recently registered in Poland. Atypical pharmacological properties of Amisulpride and results of clinical trials in which its action was compared to that of Haloperidol, Flupentixol and Risperidone indicate its usefulness in schizophrenia, both acute and residual. Amisulpride is the only antipsychotic drug whose effectiveness was evaluated with reference to primary negative symptoms in schizophrenia. Research findings indicate that it is the only medication effectively alleviating these symptoms. Amisulpride is tolerated well, i.e. it rarely evokes extrapyramidal symptoms and – except for (dose-related) hyperprolactinemia – is free from side effects associated with of many antipsychotic drugs, both classical and of second generation.

1. Wstęp

Liczne badania funkcji o.u.n. i doświadczenie płynące z psychofarmakoterapii sugerują, że schizofrenia jest zespołem zaburzeń równowagi neuroprzekaznictwa o mieszanej etiologii. Obejmują one zaburzenia funkcji presynaptycznych i postsynaptycznych. W etiologii schizofrenii podstawową rolę przypisuje się mechanizmom glutamatergicznym i dopaminergicznym (Carlsson 1995).

Deficytowi aktywności dopaminergicznej w układzie mezokortykalnym towarzyszy w schizofrenii względna hiperdopaminergia w układzie mezolimbicznym. Tak więc równocześnie w różnych częściach systemu dopaminergicznego istnieje nadczynność i niedoczynność (Davis i in. 1991).

Hiperdopaminergia w układzie mezolimbicznym jest uważana za przyczynę zaburzeń psychotycznych nie tylko w schizofrenii, ale też i w innych psychozach (dopaminowa koncepcja psychoz – Carlsson 1995). Wiele objawów

negatywnych schizofrenii: zubożenie emocjonalne, apatia, spadek ekspresji mowy, trudności formułowania sądów wynikają ze spadku aktywności dopaminergicznej w układzie mezokortykalnym (Weinberger 1995).

Mechanizm objawów pozytywnych i negatywnych i odpowiadających za nie zaburzeń aktywności dopaminergicznej jest wiązany z funkcją receptorów dopaminergicznych D_3 (Carlsson 1995).

W badaniach klasycznych neuroleptyków wykazano liniową zależność pomiędzy stosowaną dawką, a stopniem wiązania receptorów D_2 w prążkowiu oraz niezależną od stosowanej dawki leku znaczną blokadę receptorów kory (do 80%). Klasyczne neuroleptyki nie wykazują większego powinowactwa do receptorów w układzie limbicznym. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wykazują znaczącą selektywność wiązania receptorów w układzie limbicznym (Stephenson i in. 1998).

W latach 70. wykazano przyżyciowo u zwierząt, że uszkodzenie korowych zakończeń włókien dopaminergicznych powoduje zwiększenie aktywności dopaminergicznej w podkorowych strukturach limbicznych. Powstała wówczas koncepcja idealnego leku dla chorych na schizofrenię, który powodowałby uwalnianie dopaminy w korze czołowej i równocześnie blokowałby receptory dopaminergiczne w jądrze półleżącym. Wprowadzony do leczenia amisulpryd właśnie tak działa. Toteż amisulpryd stanowi nie tylko postęp w leczeniu schizofrenii, ale także z poznaniem jego działania wiąże się nadzieję na uzyskanie lepszego wglądu w neurochemiczną patofizjologię choroby (Kerwin 2000).

Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, pochodną benzamidu. Najlepiej dotychczas poznanym i najszerzej stosowanym lekiem przeciwpsychotycznym benzamidowym jest stosowany od 1968 roku sulpiryd. Leki przeciwpsychotyczne benzamidowe wybiórczo blokują receptory D_2 i D_3 w układzie mezolimbicznym. Działanie to różni tę grupę leków nie tylko od klasycznych neuroleptyków, ale także od leków przeciwpsychotycznych atypowych (klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny, zotepiny, ziprasidonu, risperidonu) działających na receptory wielu neuroprzekazników.

Amisulpiryd został wprowadzony jako lek przeciwpsychotyczny w 1988 roku we Francji, w niektórych krajach (Włochy, Portugalia) jest zalecany także do leczenia przewlekłych depresji i dystymii i jest dostępny (Francja) w zastrzykach domięśniowych.

W Polsce zostały zarejestrowane tabletki (Solian) w 2000 r. ze wskazaniem w ostrej i przewlekłej schizofrenii.

2. Farmakologia

Farmakodynamika

Amisulpryd (Sokoloff i in. 1992) blokuje wybiórczo niezależne od cyklicznej adenylogowej receptory D_2 w układzie mezolimbicznym (D_2 i D_3), przy czym działa silniej na receptory D_3 .

W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych amisulpryd nie wykazuje powinowactwa z receptorami układu serotonergicznego, noradrenergicznego, histaminowego, cholinergicznego, gabaergicznego (Schoemaker i in. 1997).

Znaczne powinowactwo do receptorów D_3 wykazują także niektóre klasyczne neuroleptyki (KN) – haloperidol, flufenazyna (Schwartz i in. 1993). Jednak istotna różnica pomiędzy klasycznymi neuroleptykami i amisulprydem wiąże się z przewagą działania KN w układzie nigrostriatalnym zaś amisulprydu w układzie mezolimbicznym. Wskazuje na nią wpływ leków na indukowane amfetaminą hiperkinezy i stereotypie (tabela 1).

Tabela 1. Dawki leków przeciwpsychotycznych znoszące nadmierną aktywność ruchową (układ mezolimbiczny) i stereotypie (układ nigrostriatalny) wywołaną u myszy podaniem amfetaminy

Lek	Dawka ED_{50} (mg/kg)	
	Nadaktywność	Stereotypie
Haloperidol	0,1	0,1
Risperidon	0,3	1,0
Klozapina	5	> 30
Amisulpryd	3	> 100

Podobnie jak klozapina znacznie mniejsze dawki amisulprydu hamują nadaktywność związaną z układem mezolimbicznym. W odróżnieniu od leków II generacji podobne dawki haloperidolu hamują zarówno nadaktywność ruchową jak i stereotypie.

Wykazano także, że dopiero bardzo duże dawki amisulprydu wywołują katalepsję – świadczy to o słabym powinowactwie amisulprydu do receptorów prążkowia.

Wyniki doświadczeń zestawione w tabeli 2 wskazują na różnicę działania małych dawek leku – na receptory presynaptyczne (działanie aktywizujące,

Tabela 2. Dawki znoszące działanie apomorfiny poprzez działanie presynaptyczne (ziewanie i osłabienie ruchliwości) i postsynaptyczne (nadaktywność, gryzienie, katalepsja) (cyt. za Perrault i in. 1997)

Działanie Objawy	Dawka ED_{50} (mg/kg)				
	presynaptyczne		postsynaptyczne		
	ziewanie	osłabienie ruchliwości	nad-aktywność	gryzienie	katalepsja
Leki					
Amisulpryd	0,19	0,3	30	115	> 100
Risperidon	> 0,3	> 0,3	0,3	0,3	10
Haloperidol	0,08	> 0,2	0,1	0,2	0,5

zwiększającą aktywność dopaminergiczną) i dużych dawek – na receptory postsynaptyczne (hamujące) (Perrault i in. 1997).

Jeszcze większa różnica dotyczy działania amisulprydu i haloperidolu na hipotermię apomorfynową związaną z receptorami dopaminergicznymi D_3 i zachowaniami (wspinanie się) związanymi z receptorami D_2 . O ile haloperidol hamuje obydwa działania w podobnych, dawkach, to wielokrotnie mniejsze (jedenastokrotnie) dawki amisulprydu znoszą hipotermię. W tabeli 3 podsumowano wyniki doświadczeń z użyciem zwierząt i związane z nimi istotne cechy działania klinicznego amisulprydu.

Tabela 3. Działania kliniczne związane z wpływem amisulprydu na zachowania zwierząt w testach behawioralnych i z działaniem leku na receptory dopaminergiczne

Badana cecha	Działanie kliniczne
profil działania receptorowego – selektywności D_3/D_2 wpływ na wywołaną podaniem apomorfiny hipotermię i wspinanie się zwierząt	skuteczność przeciwpsychotyczna
selektywne działanie w układzie limbicznym wypieranie rakloprydu (z układu limbicznego > prążkowie) wpływ na wywołane podaniem apomorfiny nadmierną aktywność i stereotypie	skuteczność przeciwpsychotyczna, ograniczone działanie pozapiramidowe
słabe działanie kataleptogenne	małe ryzyko działań pozapiramidowych
selektywne działanie na receptory presynaptyczne (autoreceptory dopaminergiczne) zwiększenie uwalniania dopaminy względem D_3/D_2 i hamowania uwalniania acetylocholin w prążkowiu, wpływ na spadek po apomorfynie ruchliwości i ziewania	poprawa przekąźnictwa dopaminergicznego, skuteczność w stosunku do objawów negatywnych, działanie przeciwdepresyjne
nasilanie stereotypii apomorfynowych hamowanie osłabienia nagradzania indukowanego apomorfina, zwiększenie zachowań preferujących miejsce	skuteczność w stosunku do objawów negatywnych

Porównanie działania amisulprydu i sulpirydu na układ dopaminergiczny

Przewaga działania w układzie mezolimbicznym, a także różnice w działaniu małych i dużych dawek są cechą zarówno amisulprydu jak i sulpirydu.

Małe dawki amisulprydu i sulpirydu blokują receptory dopaminergiczne presynaptyczne, przy czym silniej pod tym względem działa amisulpryd. Porównanie testów behawioralnych świadczących o antagonizowaniu działania apomorfiny przedstawiono w tabeli 4.

Guyon i in. (1993) wykazali że obydwa leki wzmagają warunkowanie miejsca, przy czym efekt ten wystąpił po podaniu mniejszej dawki amisulprydu (0,5–1 mg/kg) niż sulpirydu (4 mg/kg).

Tabela 4. Najmniejsze dawki (mg/kg) powodujące istotną zmianę działania apomorfiny na receptory presynaptyczne

Test	Amisulpryd	Sulpiryd
Ziewanie (Perrault i in. 1997)	0,1	10
Redukcja ograniczania poruszania (Perrault i in. 1997)	0,3	10
Redukcja pokonywania przeszkody (Carnoy i in. 1986)	0,125	8

Obydwa leki blokują preferencyjne receptory dopaminergiczne w układzie limbicznym (silniej niż w prążkowie).

Wykazano także, że w odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych obydwie benzamidy zwiększają obrót dopaminy, przy czym działanie amisulprydu jest (pięciokrotnie) silniejsze niż sulpirydu.

Porównanie powinowactwa obu leków (tabela 5) do klonowanych receptorów D_2/D_3 w prążkowie i w układzie limbicznym obu leków nie wykazuje różnic (Schoemaker i in. 1997). Jednak z porównania wypierania ligandów receptorów D_2/D_3 w prążkowie szczurów wskazuje na 5–10-krotnie większe powinowactwo amisulprydu do receptorów dopaminergicznych (Clivers i in. 1987). Testy behawioralne wskazują na silniejsze działanie amisulprydu na receptory D_3 .

Tabela 5. Potencjał wypierania znakowanego spiperonu z wiązań w prążkowie i układzie limbicznym (Schoemaker i in. 1997)

Lek	E D ₅₀ mg/kg	
	prążkowie	układ limbiczny
Amisulpryd	43,6	17,3
Sulpiryd	45,5	14,3

Porównanie wiązania receptorów D_3 w prążkowie i mózdzku wskazuje na wyraźnie większą aktywność amisulprydu w tych strukturach (tabela 6).

Tabela 6. Wiązanie receptorów D_2 względem D_3 *in vivo* u myszy (Perrault i in. 1997)

Lek	Dawka w mg/kg E D ₅₀		
	prążkowie (D ₂)	mózdzek (D ₃)	D ₂ /D ₃
Sulpiryd	159	50	3,2
Amisulpryd	92	4,7	19,5

Wskaźnik selektywności wiązania przez amisulpryd receptorów D_3 względem D_2 wynosi 19 i jest wielokrotnie wyższy niż sulpirydu. Ustalenie to

w powiązaniu do różnic działania klinicznego obu leków benzamidowych jest bardzo interesujące, jeśli się zważy, że właśnie w zaburzeniu równowagi aktywności dopaminergicznej w mózdku, strukturach wzgórza i kory przedczołowej upatruje się przyczynę zaburzeń funkcji poznawczych patognomicznych dla schizofrenii („poznawcza dysmetria” – Andreasen i in. 1986).

Różnice działania farmakologicznego obu leków i implikacje kliniczne zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Różnice działania biologicznego amisulprydu i sulpirydu (za Sauger i in. 1999)

Różnica działania	Efekt kliniczny
większe powinowactwo amisulprydu i większa siła blokowania receptorów dopaminergicznych	efektywne klinicznie mniejsze dawki
amisulpryd bardziej selektywnie blokuje receptory D_3	mniej objawów niepożądanych związanych z receptorami D_2 , większa skuteczność
amisulpryd bardziej selektywnie działa presynaptycznie	większa skuteczność małych dawek w stosunku do objawów negatywnych

Emisyjna tomografia pozytronowa (PET) umożliwiła ilościową ocenę wiązania radioligandów *in vivo*. Wyniki badań przy użyciu PET wykazały (Farde i in. 1992), że stosowanie klasycznych neuroleptyków (KN) powoduje blokowanie 70–90% receptorów D_2 w o.u.n. Ponieważ z blokowaniem ponad 80% receptorów D_2 wiąże się większe ryzyko występowania objawów pozapiramidowych uznano, że optymalny zakres wiązania receptorów D_2 wynosi w przypadku klasycznych neuroleptyków 70–80% (Nyberg i in. 1995). Badanie PET wykazało (Martinot i in. 1996), że amisulpryd w dawce dobowej 200, 500, 800 i 1100 mg wiązał odpowiednio 38, 60, 76 i 85% receptorów w prądkowiu. Wskazuje to na dawkę 630–910 mg jako na dawkę wiążącą 70–80% receptorów D_2 .

Farmakokinetyka

Amisulpryd podany doustnie wchłania się szybko, wykazano dwa maksymalne stężenia po jednej oraz po 3–4 godzinach. Biodostępność w związku z efektem pierwszego przejścia wynosi ok. 48%. Wiąże się z proteinami w 16%. Pręciętą objętość dystrybucji wynosi 5,8 l/kg (Dufour i Desanti 1989).

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

Wykazano liniową zależność dawek dobowych 25–400 mg ze stężeniem leku we krwi. Maksymalne stężenie leku stosowanego w dawce 50 mg wynosi 39 ± 3 ng/ml i 54 ± 4 ng/ml (Naber i Lambert 1999).

Amisulpiryd ulega przemianie wątrobowej w nieznacznym stopniu (demetylacja i utlenianie). Powstają dwa nieczynnne metabolity.

Jest wydalany w 70% z moczem, w 20% z kałem.

Podeszły wiek wywiera nieznaczny wpływ na klirens leku, ale znacznie maleje on u chorych z niewydolnością nerek (Hamon-Vilcot i in. 1998).

Amisulpryd różni się istotnie właściwościami farmakokinetycznymi od sulpirydu (tabela 8). Sulpiryd jest związkiem dobrze rozpuszczalnym w wodzie, co się wiąże z małą objętością dystrybucji, jest wolniej wchłaniany (maksymalne stężenie uzyskuje po wielu godzinach) i w większym stopniu jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

Tabela 8. Porównanie parametrów farmakokinetycznych amisulprydu i sulpirydu

	Amisulpryd	Sulpiryd
T _{1/2}	18	10
T max w godz.	2–4	3–6
Biodostępność (%)	43–48	27
Wydalanie z moczem (%)	70	80
Objętość dystrybucji (l/kg)	5,8	2,7

Rozpuszczalność w wodzie wiąże się ze złą penetracją sulpirydu przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, toteż do uzyskania dostatecznego stężenia leku w o.u.n. niezbędne jest stosowanie dużych dawek.

Amisulpryd w porównaniu do sulpirydu gorzej rozpuszcza się w wodzie, ma dwukrotnie większą objętość dystrybucji, wolniej jest wydalany i szybciej wchłaniany.

Ponieważ regulacja uwalniania prolaktyny przez przysadkę zależy od receptorów obwodowych, duże stężenie leku we krwi powoduje hiperprolaktynemię. Różnica w wysokości niezbędnych do uzyskania poprawy dawek obu leków i ich właściwości farmakokinetyczne sprawiają, że podczas stosowania amisulprydu ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii jest znacznie mniejsze niż przy leczeniu sulpirydem.

3. Skuteczność amisulprydu

Badaniami skuteczności amisulprydu przeprowadzonymi w ślepych próbach i opublikowanymi w ostatnich latach objęto niemal wyłącznie chorych na schizofrenię.

Oceniano w nich skuteczność leku w ostrej fazie choroby, ale także wyniki przewlekłego stosowania u chorych zwłaszcza z nasilonymi objawami negatywnymi.

W tabeli 9 zestawiono wyniki badań skuteczności amisulprydu (AMI) porównywanego z haloperidolem (HALP), flupentiksolem (FLX) i risperidonem (RISP).

Tabela 9. Badania kontrolowane, porównanie działań niepożądanych skuteczności i tolerancji amisulprydu

Autor	liczba paci.	Dawka AMI i leku referencyjnego	Skuteczność			objawy EPS
			łącznie	objawy POZ	objawy NEG	
Rüther i in. 1989	19	AMI 10 mg/kg HALP 0,5 mg/kg	AMI = HALP			AMI < HALP
Carriere i in. 2000	199	AMI 400-1200 HALP 10-30	AMI = HALP	AMI = HALP	AMI > HALP	AMI < HALP
Costa e Silva 1989	40	AMI 800-1200 HALP 20-30	AMI > HALP			AMI < HALP
Colonna i in. 2000	488	AMI 200-800 HALP 5-20	AMI > HALP		AMI > HALP	AMI < HALP
Möller i in. 1997, 2000	191	AMI 600-800 HALP 15-20	AMI = HALP	AMI = HALP	AMI > HALP	AMI < HALP
Puech i in. 1998	319	AMI 100-1200 HALP 16	AMI > HALP	AMI > HALP	AMI > HALP	AMI < HALP
Ziegler 1989	40	AMI 600 HALP 12	AMI = HALP	AMI = HALP		AMI < HALP
Dellker i in. 1990	41	AMI 500-700 HALP 20-25	AMI > HALP			AMI < HALP
Wetzel i in. 1998	132	AMI 600-1000 FLX 15-25	AMI = FLX		AMI > FLX	AMI < FLX
Fleurot i in. 1997, Peuskens i in. 1999	228	AMI 800 RISP 8	AMI = RIPS	AMI = RISP		AMI = RISP

> oznacza istotną przewagę, = oznacza brak różnicy

Objawy: POZ -- pozytywne

NEG -- negatywne

EPS -- pozapiramidowe

Porównanie działania na objawy pozytywne amisulprydu (w dawce 600–1200 mg) i haloperidolu (w dawce 12–30 mg) w krótkotrwałych badaniach (Delcker i in. 1990, Rüther i in. 1989, Ziegler 1989) wskazuje że amisulpryd jest co najmniej równie skuteczny.

Nowsze badania z udziałem dużych grup pacjentów, spełniające wymogi współcześnie stawiane (podwójnie ślepe próby, losowy dobór chorych), objęły 191 chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia psychozy (Möller i in. 1997, Puech i in. 1998). Przeciętny czas trwania choroby wynosił 10 lat, przeciętny wiek chorych 36 lat. Wynik leczenia mierzony skalą BPRS i objawów pozytywnych skali PANSS nie różnił się. Więcej chorych z grupy haloperidolu nie ukończyło leczenia. Amisulpryd powodował mniej niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Z podsumowania badań porównujących amisulpryd z haloperidolem (Möller 2000) stosowanych w zaostrzeniu schizofrenii u 191 pacjentów wynika, że chociaż globalna poprawa mierzona skalą BPRS po obu lekach była podobna, to u istotnie większej liczby chorych oceniono poprawę w skali oceny globalnej (CGI2) na dobrą lub znaczną (u 62%) po amisulprydzie niż po (44%) haloperidolu. O ile w skali PANSS nie różnił się stopień poprawy objawów pozytywnych, to redukcja nasilenia objawów negatywnych po amisulprydzie (o 37%) była znacząco większa niż po haloperidolu (o 24%).

Przerwano więcej kuracji haloperidolem (41%) niż amisulprydem (26%). Kuracje przerwano z powodu działań niepożądanych u 3% leczonych amisulprydem i u 10% leczonych haloperidolem.

Brak poprawy i brak współpracy w przypadku obu leków był podobnie częstą przyczyną przerwania leczenia (po 8–12% leczonych).

W innym badaniu (Carriere i in. 2000) wieloośrodkowym, w podwójnie ślepej próbie stosowano w indywidualnie dobieranych dawkach amisulpryd (400–1200 mg/24 h) lub haloperidol (10–30 mg/24 h). Leczono przez 4 miesiące 199 chorych z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń podobnych do schizofrenii. Badane grupy nie różniły się charakterystyką demograficzną (płeć, wiek, masa ciała), długością ocenianego zaostrzenia i rodzajem wcześniej stosowanych leków. Przedwcześnie przerwało leczenie haloperidolem dwukrotnie więcej chorych niż w grupie amisulprydu zarówno z powodu objawów niepożądanych (21% vs 4%) jak i braku skuteczności (9 vs 6%). Podobnie często w obu grupach dołączano leki nasenne oraz anksjolityczne. Poprawa oceniana w skali BPRS i objawów pozytywnych PANSS po obu lekach była porównywalna. Natomiast w skali objawów negatywnych istotnie większą poprawę obserwowano u leczonych amisulprydem.

Dobrze na amisulpryd zareagowało 71% pacjentów (w skali poprawy CGI znaczna lub bardzo duża poprawa), podczas gdy dobry wynik leczenia obserwowano u 47% leczonych haloperidolem. Pogorszenie stanu psychicznego wystąpiło u 5% osób leczonych amisulprydem i u 15% grupy haloperidolu.

Pod koniec badania 40% chorych leczonych amisulprydem oceniono jako zdrowych, na pograniczu zdrowia lub z łagodnym nasileniem choroby. Wśród

leczonych haloperidolem tacy chorzy stanowili 25%. Poprawiło się przystosowanie społeczne oceniane w skali Functional Status Questionnaire wszystkich chorych, ale w podskali funkcji psychologicznych i kontaktów z bliskimi było istotnie lepsze u leczonych amisulprydem. Także istotnie większą poprawę odnotowano u leczonych amisulprydem w zakresie jakości życia.

W grupie 199 chorych ocenianych przez Carriere i wsp. (2000) częściej występowały objawy niepożądane podczas leczenia haloperidolem (u 79%), niż amisulprydem (61%). Więcej objawów pozapiramidowych powodował haloperidol (u połowy leczonych) niż amisulpryd (u 33%). Także haloperidol powodował znamienne większe nasilenie objawów pozapiramidowych odnotowanych w skali Simpson-Angus (SAS). Zaburzenia endokrynne stwierdzono rzadko, mlekotok u 2 leczonych haloperidolem i pięciu chorych biorących amisulpryd (u mężczyzn: impotencja, nowotwór sutka, u kobiet: u 2 brak miesiączki u jednej nieregularne miesiączki).

Przyrost masy ciała odnotowano u 33% leczonych amisulprydem i u 17% pacjentów biorących haloperidol.

Wyniki omawianego badania były zbieżne z danymi z pracy Möllera i wsp. (1997) zarówno w ocenie podobnej skuteczności w stosunku do objawów wytwórczych oraz przewagi działania amisulprydu na objawy negatywne i lepszej tolerancji leku.

Porównywano (Wetzel i in. 1998) w podwójnie ślepej próbie amisulpryd (1000 mg) i flupentyksol (25 mg). Poprawa mierzona skalą BPRS w grupie leczonych amisulprydem była większa. Częściej u leczonych flupentyksolem (u 18%) niż amisulprydem (6%) wystąpiły objawy niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia. Amisulpryd powodował istotnie rzadziej objawy pozapiramidowe. U leczonych amisulprydem nasilenie objawów pozapiramidowych w skali Simpsona-Angusa wyniosło 1 punkt, u leczonych flupentyksolem 4 punkty.

Podczas stosowania obu leków, w zależności od dawki obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny, istotnie większe u kobiet leczonych amisulprydem, chociaż nie towarzyszyły temu objawy kliniczne.

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

Podsumowanie porównania leczenia 228 zaostrzeń schizofrenii przez 8 tygodni amisulprydem (800 mg) i risperidonem (8 mg) (Fleurot, Bech i in. 1997) nie wykazało istotnej różnicy skuteczności w stosunku do objawów wytwórczych (mierzonej przy użyciu skali PANSS). Objawy niepożądane występowały podobnie często. Istotnie częściej u leczonych risperidonem występowały drżenia, ortostatyczna hipotonia, tachykardia, przyrost masy ciała i zaburzenia ejakulacji. Amisulpryd powodował wyższe stężenie prolaktyny i częściej mlekotok.

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

4. Porównanie działania klinicznego amisulprydu i sulpirydu

Porównanie działania klinicznego amisulprydu i sulpirydu wskazuje na istotne różnice w działaniu obu leków. Chociaż nie w pełni poznane są dotąd mechanizmy odpowiadające za różnice w działaniu klinicznym amisulprydu i sulpirydu, to przewaga amisulprydu wiąże się nie tylko ze skutecznością mniejszych dawek i rzadszym występowaniu objawów niepożądanych co pozwala go zaliczyć do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, ale także szerszym działaniu przeciwpsychotycznym, przede wszystkim silnym wpływem przeciwmaniakalnym i przeciwłękowym i większym wpływem na objawy negatywne, takie jak zubożenie, stopień uczuciowy, spadek vitalności i dążeń (Bobon i in. 1972).

Giekier i wsp. (cyt. za Justin-Besancon i Herrmann 1988) zestawili działania kliniczne i objawy niepożądane obu leków (tabela 10).

Nie przeprowadzono badań klinicznych w których porównywano by bezpośrednio działanie obu leków. Turjansky (1998) dokonał porównania działania obu leków opierając się na wynikach badań klinicznych. Nie ustalono związku dawki sulpirydu ze skutecznością. W przypadku amisulprydu wykonano zarówno badanie farmakodynamiczne, jak i przy użyciu PET. Poprawę kliniczną notowano od dawki 100 mg. Najlepsze wyniki uzyskano stosując w zaostreniu schizofrenii dawkę dobową 400–800 mg. Zwiększenie dawki ponad 1200 mg nie wiązało się z dalszą poprawą, ale indukowało więcej objawów pozapiramidowych. Dawka 600–900 mg wiąże się z zajęciem 70–80% receptorów dopaminergicznych w prążkowiu. Dawki 100 mg stosowane przeciw zaburzeniom negatywnym powoduje zajęcie 20% receptorów.

W przypadku sulpirydu wykazano skuteczność leku, ale nie określono wysokości dawki, jest on zalecany zwykle w dawce 200–600 mg. Dawka sulpirydu 600–1200 mg powoduje zajęcie 33–43% receptorów dopaminergicznych, więc mniej niż przyjmuje się za optymalny poziom (Martinot i in. 1990). Dawka amisulprydu w zaostreniu została potwierdzona w badaniach z użyciem innych leków przeciwpsychotycznych. W badaniach porównujących sulpiryd stosowano bardzo różne dawki dobowe (600–3200 mg), oceniane grupy chorych były mniejsze. Wyniki tych badań nie pozwalają na pewne ustalenie optymalnego zakresu dawek.

U leczonych długotrwale wykonano tylko jedno badanie sulpirydu (w porównaniu do timiperone i placebo). Więcej badań wykonano badając amisulpryd, w porównaniu z haloperidolem i flupentiksolem. Ustalono, że dawka

Tabela 10. Działania kliniczne i niepożądane sulpirydu i amisulprydu

	Sulpiryd	Amisulpryd
Działania kliniczne		
znoszące		
lęk	±	+++
splątanie	+++	++
omamy	+	+++
pobudzenie	–	+
majaczenie	++	+++
upośledzenie kontaktu	++	+++
zahamowanie	+++	+++
objawy niepożądane – pozapiramidowe		
ostre dyskinezy	±	±
parkinsonowskie	±	±
późne dyskinezy	0	0
zaburzenia endokrynne		
– miesiączkowania	+++	+
– mlekotok	+++	±
– ginekomastia	+	0
– libido	+(M)	+
dawki dobowe		
minimalna	200	50
optimalna	800–1200	400–800
maksymalna	1800	1600

- 0 – brak objawów
 ± – nieznaczny wpływ, bardzo rzadkie objawy niepożądane
 + – słabe działanie, rzadko objawy niepożądane
 ++ – średnio silne działanie
 +++ – silne działanie, częste objawy
 (M) – zwłaszcza u mężczyzn

optimalna amisulprydu w leczeniu długotrwałym mieści się w granicach 200–800 (średnia 400–600). Wykazano skuteczność amisulprydu w dawce dobowej 50–300 mg u chorych z przewagą objawów negatywnych.

5. Wpływ amisulprydu na objawy negatywne

Leczenie objawów negatywnych stało się przedmiotem badań dopiero po wprowadzeniu leków przeciwpsychotycznych II generacji. Klasyczne neuroleptyki bowiem chociaż skuteczne wobec symptomatyki wytwórczej niemal nie wpływają na objawy negatywne (Carpenter i in. 1985).

Podstawowe działania unierunkowane na poprawę funkcjonowania chorych (edukacyjne, psychoterapeutyczne) zyskały dzięki lekom nowej generacji istotne wsparcie. Badania porównujące wyniki leczenia klasycznymi i nowymi lekami przeciwpsychotycznymi wskazują na wyraźne i istotne kliniczne działa-

nia tych ostatnich w stosunku do objawów negatywnych. Wyniki większości tych badań wskazują jednak na skuteczność leków w stosunku do objawów negatywnych występujących równocześnie z zaostrzeniem psychotycznym, obok objawów wytwórczych. U chorych w zaostrzeniu nasilenie objawów negatywnych może potęgować obecność objawów pozapiramidowych lub depresyjnych. Przy porównywaniu skuteczności różnych leków wobec objawów negatywnych wyniki mogą zależeć od odmiennego działania ich na depresję, sennność, akinezę. Dane o skuteczności leków w stosunku do objawów negatywnych uzyskane w zaostrzeniu nie świadczą o podobnym działaniu u pacjentów z przewlekłą rezydualną schizofrenią.

Objawy negatywne w zaostrzeniu i rezydualne po ustąpieniu objawów wytwórczych często różnią się jakościowo obrazem, ale także i charakterem. W badaniach lekowych przyjęto za Carpenterem i wsp. (1985) podział objawów negatywnych na pierwotne (immanentnie związane z procesem schizofrenicznym) i wtórne. Do wtórnych zalicza się zachowanie wynikające z objawów wytwórczych (np. wycofanie, izolacja, unikanie kontaktów), będące skutkiem stosowania leków (sedacja, zubożenie, akineza), braku stymulacji, a także z depresji. Pierwotne objawy negatywne istniejące w okresach remisji (rezydualne, przewlekłe, ubytkowe) są często w okresie zaostrzenia psychozy maskowane przez objawy wytwórcze i stają się uchwytnie dopiero po ustąpieniu treści wytwórczych.

W przypadku oceny wpływu leków na pierwotne objawy negatywne badana grupa powinna objąć chorych z nasilonymi objawami negatywnymi i w nieznanym stopniu nasilonymi objawami wytwórczymi. Takie wymogi spełniali badani przez Loo i wsp. (1997) (nasilenie objawów pozytywnych w skali SAPS < 60, a negatywnych w skali SANS < 70 punktów). Badanie prospektywne w ślepej próbie, z doбором losowym chorych u których stosowano 100 mg amisulprydu lub placebo trwało pół roku. W badaniu uczestniczyło 141 chorych (69 w grupie amisulprydu, 72 placebo). Przedwcześnie ukończono badanie u 31 leczonych amisulprydem i u 49 pacjentów przyjmujących placebo. Amisulpryd przyniósł redukcję nasilenia objawów negatywnych o 40,9%, podczas gdy poprawa u przyjmujących placebo wyniosła 20,9%. Istotne statystycznie różnice dotyczyły wszystkich podskal (spłycenie afektywne, alogia, apatia i bezwolność, anhedonia, upośledzenie uwagi) SANS. Uzyskana poprawa po amisulprydie nie wiązała się ani z ustępowaniem objawów wytwórczych ani zaburzeń pozapiramidowych. Wyniki te sugerują skuteczność amisulprydu w stosunku do pierwotnych objawów negatywnych. Wyniki tego badania zestawiono w tabeli 11.

Saletu i in. (1994) przeprowadzili 6 tygodniowe badanie stosowania amisulprydu (100 mg) i flufenazyny (4 mg) u chorych na schizofrenię z przewagą objawów negatywnych, ocenianych w skali SANS oraz podskalach apatii w skali AMDP. Badanie nie wykazało różnic pomiędzy stopniem poprawy u leczonych obydwooma lekami, chociaż u wszystkich chorych obserwowano istotną poprawę (redukcję nasilenia objawów negatywnych).

Tabela 11. Porównanie wyników w skalach po półrocznym stosowaniu placebo i amisulprydu (100 mg/24 h) Loo i wsp. 1997

Skala objawów negatywnych SANS				
	Wartość wyjściowa		Wartość po leczeniu	Ocena statystyczna różnicy
Placebo	81,5		64,8	
Amisulpryd	81,9		48,4	***
Spłylenie afektywne	pl.	20,8	16,0	***
	ami.	21,4	10,7	
Alogia	pl.	10,9	8,8	**
	ami.	11,1	6,3	
Abulia, apatia	pl.	10,6	8,6	***
	ami	10,3	6,1	
Anhedonia	pl.	16,1	13,4	**
	ami	15,8	11,3	
Uwaga	pl.	5,3	4,0	*
	ami.	5,2	2,9	
Skala objawów pozytywnych SAPS				
Placebo	19,4		19,3	ns
Amisulpryd	22,4		20,8	
Skala funkcjonowania GAF				
Placebo	33,4		37,7	**
Amisulpryd	33,1		44,4	

pl – placebo

ami – amisulpryd

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

Boyer i in. (1995) porównywali w podwójnie ślepej próbie z losowym doborem badanych wyniki stosowania placebo u 202 chorych i u 314 leczonych amisulprydem: w dawce dobowej 100 lub 300 mg. Badanie przeprowadzono u chorych z przewagą objawów negatywnych, którzy przed włączeniem do próby nie brali leków przez 6 tygodni. (Średnia ocena w skali SANS wynosiła 97 pkt., a w skali SAPS 23 punkty). Badanie nasilenia objawów negatywnych trwało przez 6 tygodni. Odnotowano istotną poprawę zarówno po stosowaniu dawki 100 mg jak i 300 mg.

Ocena po trzech miesiącach leczenia amisulprydem w dawce 100 lub 50 mg w porównaniu z placebo u 255 chorych wykazała istotne różnice. Nie tylko w dawce dobowej 100 mg (poprawa u 52%) ale i 50 mg (poprawa u 49%) amisulpryd działał lepiej niż placebo (poprawa u 20% chorych). W grupie chorych otrzymujących placebo w przebiegu badania zwiększyło się nasilenie objawów pozytywnych. Nie stwierdzono zaostrzenia objawów w żadnej z grup leczonych amisulprydem.

6. Wpływ leczenia amisulprzydem na objawy depresyjne

Rein i wsp. (1998) porównali wyniki czterech badań w których stosowano amisulprzyd, haloperidol, flupentiksol i risperidon pod kątem wpływu na objawy oceniane w BPRS w podskali lęku i depresji. Amisulprzyd działał podobnie silnie na te objawy jak risperidon, oba leki drugiej generacji istotnie przewyższały leki klasyczne (haloperidol i flupentiksol).

Metaanaliza ocen objawów depresyjnych w BPRS 612 chorych leczonych amisulprzydem (339 pacjentów), haloperidolem (160 pacjentów) i risperidinem (113 pacjentów) w zaostrzeniu schizofrenii wykazała istotną różnicę działania leków w stosunku do objawów depresyjnych na korzyść amisulprzydu (Peuskens 2001).

W badaniu trwającym 6 miesięcy wykazano (Lecrubier i in. 1997), że amisulprzyd w dawce 50 mg/24 h działał istotnie lepiej niż placebo i równie skutecznie jak imipramina (100 mg/24 h) w przewlekłych subdepresjach i dystymiach.

Także w badaniu półrocznym (Ravizza 1995) wykazano równą skuteczność w dystymiach amisulprzydu (50 mg/24 h) i amitryptyliny (25–75 mg/24 h). W obu porównaniach leki trójpierścieniowe powodowały więcej objawów niepożądanych autonomicznych i senności, natomiast u ok. 17% leczonych amisulprzydem wystąpiły objawy związane z hiperprolaktynemią.

Nie przeprowadzono dotychczas badań kontrolowanych, które dowiodłyby skuteczności małych dawek amisulprzydu w depresjach schizofrenicznych.

7. Wpływ amisulprzydu na funkcje poznawcze

Amisulprzyd podany w dawce dobowej do 400 mg zdrowym ochotnikom nie wpływał istotnie na sprawność psychoruchową ani pamięć (mierzonego wzbudzenie – CFF, czas reakcji, czujność – CPT, procesy informacyjne, pamięć operacyjną i długotrwałą). Wyniki badania eeg oraz sprawności poznawczej u osób poddanych deprywacji snu po zastosowaniu amisulprzydu w dawce 50 mg sugerują efekt pobudzenia (w eeg wzrost amplitudy rytmu beta).

W badaniach psychomotorycznych u osób zdrowych działanie amisulprzydu odpowiadało wynikom mieszczącym się pomiędzy placebo i kofeiną. Amisulprzyd redukował spadek czujności obserwowany w eeg po deprywacji snu. Nie działał więc uspokajająco. Podobne wyniki uzyskano stosując małe dawki (25 i 50 mg) leku (Saletu i in. 1983). Dawki wielokrotnie większe (400 mg) wykazywały działanie sedatywne (wpływ na czas reakcji, uwagę, czujność). Jednak działanie to było istotnie mniej nasilone niż podczas stosowania haloperidolu (w dawce 2 × 2 mg) (O'Hanlon i in. 1999).

8. Skuteczność długotrwałego leczenia

Colonna i wsp. (2000) przeprowadzili otwartą próbę z losowym doбором pacjentów w celu porównania rocznego leczenia haloperidolem (5–20 mg)

i amisulprzydem (200–1200 mg). Leczono chorych z przewlekłą schizofrenią z zaostrzeniami: amisulprzyd brało 370, haloperidol 118 chorych. Oceniano poprawę (przy użyciu skal BPRS, CGI, PANSS), funkcjonowanie i jakość życia chorych. Objawy niepożądane oceniano przy pomocy powszechnie stosowanych skal (Simpson-Angus, skala akatyzi Barnes'a i AIM).

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

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

Do oceny stanu psychicznego posłużono się CGI, skalami BPRS i PANSS.

Nasilenie objawów w skali BPRS po 3 miesiącach leczenia i po pół roku przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Punktacja w skali BPRS u pacjentów w badaniu Chabannes i wsp. (1998)

	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach	Po pół roku
Liczba chorych	445	331	231
Podskale BPRS			
lęk i depresja	14,5 ± 4,6	8,5* ± 3,5	8,3 ± 3,7
anergia	13,9 ± 4,3	8,7* ± 3,3	8,7 ± 3,2
zburzenia myślenia	16,7 ± 4,4	8,3* ± 4,1	8,4 ± 4,6
atywność	11,9 ± 3,7	6,5* ± 3,2	6,5* ± 3,2
wrogość-podejrzliwość	10,6 ± 4	5,7* ± 3,3	5,8* ± 3,4
łącznie	67,6 ± 12,9	37,7* ± 13,7	37,6* ± 15,1
zmiana w %	–	30,6	31,5

* p < 0,0001 w porównaniu do wyniku przed leczeniem

Odnotowano poprawę, dotyczącą wszystkich podskal BPRS. Także w skali PANSS, wystąpiła istotna poprawa zarówno w podskali objawów negatywnych, jak i pozytywnych (tabela 13).

Oceniono także adaptację społeczną przy użyciu skali PARS. Wykazano istotną poprawę zarówno po 3 miesiącach leczenia, jak i w katamnezie.

Tabela 13. Punktacja w skali PANSS (i statystyczna ocena różnic) u pacjentów badanych przez Chabannes i in. (1998)

	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Liczba badanych	445	331	231
Skala objawów pozytywnych	27,7 ± 7,1	13,9* ± 6,8	13,8* ± 7,4
Skala objawów negatywnych	28,3 ± 8,7	17,4* ± 8	17,6* ± 8,3

* różnica z wartością przed leczeniem istotna statystycznie ($p < 0,0001$)

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

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

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

Porównanie amisulprzydu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji

Porównanie profilu działania farmakologicznego amisulprzydu i innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (tabela 14) wskazuje na różnice dotyczące selektywności i siły powinowactwa do receptorów dopaminergicznych D_3 . Porównanie skuteczności w stosunku do objawów schizofrenii (tabela 15) wskazuje na to, że spośród wszystkich leków amisulprzyd wyróżnia udokumentowane działanie na objawy negatywne tak wtórne, jak i pierwotne oraz działanie przeciwdepresyjne.

Odmienność działania farmakologicznego amisulprzydu sprawia, że określa się go „atypowym” neuroleptykiem (Lecrubier, 2000).

Różne od innych leków drugiej generacji działanie farmakologiczne i zatem odmienny mechanizm prowadzący do efektu klinicznego stanowią przesłankę do stosowania amisulprzydu jako leku z wyboru u chorych na schizofrenię przebiegającą z nasilonymi objawami negatywnymi lub z zaburzeniami nastroju i napędu, u których inny lek atypowy nie przyniósł dostatecznej poprawy.

Tabela 14. Porównanie profilu działania farmakologicznego leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (za Blin, 1999)

	Powinowactwo do receptorów a)	Działanie antydopaminergiczne b)	Powinowactwo do receptorów dopaminergicznych		
			D ₂	D ₃	D ₃ /D ₂
Amisulpryd	+	+++	21	5,8	3,62
Klozapina	+++	+	152	351	0,48
Kwetiapina	+++	+	308	640	0,48
Olanzapina	+++	+	19	b.d.	b.d.
Risperidon	++	++	3	13	0,23
Ziprasidon	++	++	4,8	b.d.	b.d.
Haloperidol	+	+++	1,5	23	0,06

a) + do jednej rodziny, ++ do 2–3 typów receptorów, do ponad 3 typów receptorów

b) + poniżej 50%, ++ pomiędzy 50–70%, +++ ponad 70%

b.d. brak danych

Tabela 15. Skuteczność kliniczna leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji

Objawy	Pozytywne	Negatywne wtórne	Negatywne pierwotne	Lęk	Depresja	Zaburzenia poznawcze
Amisulpryd	+++	+++	++	b.d.	++	±
Klozapina	+++	+++	+	++	++	+
Kwetiapina	+++	++	±	±	±	b.d.
Olanzapina	+++	++	±	+	++	+
Risperidon	+++	++	±	++	+	++
Ziprasidon	+++	++	±	±	±	+

Ocena działania:

± teoretyczne działanie, wykazane działanie w badaniach przedklinicznych

+ potwierdzone analizą, ale w badaniach ogólnej skuteczności

++ potwierdzone co najmniej 1 badaniem skierowanym na te zaburzenia, lub metaanalizą

+++ potwierdzona co najmniej 2 badaniami 2 różnych grup chorych

b.d. brak danych

9. Objawy niepożądane

Coulouvrat i Doudey-Nouvel (1999) zestawili dane dotyczące objawów ubocznych amisulprydu na podstawie badań klinicznych, które objęły 1.933 chorych. Częstość występowania objawów niepożądanych (% leczonych) przedstawia tabela 16.

Występowanie objawów pozapiramidowych zależy od stosowanej dawki amisulprydu. Dawki do 300 mg powodują objawy pozapiramidowe u 12% leczonych, wyższe u 30%. Podczas stosowania amisulprydu w dawce do 800 mg (badano 1.170 chorych) notowano objawy pozapiramidowe u 39% leczonych, rzadziej, niż przy leczeniu haloperidolem, który w dawce do 16 mg (240 pacjentów) wywołał objawy pozapiramidowe u 58% chorych (Favennec i in. 1996).

Tabela 16. Analiza działań niepożądanych amisulprydu, haloperidolu i risperidonu (% leczonych)

	Amisulpryd N=579	Haloperidol N=214	Risperidon N=113
Objawy pozapiramidowe	15	31**	12
Bezsennaść	11	12	7
Hiperkinezy	9	10	10
Lęk	9	11	6
Przyrost masy ciała	7	2	5
Pobudzenie	6	6	4
Bóle głowy	4	3	10*
Zaparcia	4	4	1
Brak miesiączek	4	0	0
Senność	3	5	4
Dyskinezy	3	7**	0
Zawroty głowy	3	2	2
Spadek wagi	3	0,5	0
Hipertonia	2	6	5
Wymioty	2	2	5
Katar	2	1	8
Impotencja	1	2	5

Ocena różnic: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

U osób leczonych długotrwale (rok) amisulpryd (w dawce 200–800 mg/24 h) rzadko (u 8%) powodował akatyzję, istotnie rzadziej niż haloperidol (w dawce 5–20 mg/24 h – u 21% leczonych) (Favenec 1996). W porównaniu do haloperidolu u leczonych amisulprydem rzadziej obserwowano objawy pozapiramidowe (spadek o 0,11 w skali EPS, po haloperidolu wzrost o 0,22) (Colonna i in. 2000, Rein i in. 2000).

Objawy związane z hiperprolaktynemią

Porównanie wyników badań z użyciem amisulprydu i innych leków przeciwpsychotycznych wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia objawów endokrynnych po stosowaniu amisulprydu i klasycznych neuroleptyków.

W leczeniu zaostrzeń amisulprydem u 460 pacjentów (dawki dobowe 400–1200 mg) zanotowano objawy endokrynne u 9–10% pacjentów. Po haloperidolu (15–20 mg) i flupentiksolu (15–20 mg) objawy endokrynne wystąpiły u 6 i 8% leczonych (Wetzel i in. 1998, Möller i in. 1997, Puech i in. 1998).

Podobną częstość objawów endokrynnych obserwowano u leczonych amisulprydem i risperidonem (5,3% oraz 6,2%) (Bech i in. 2000).

Odsetek chorych, u których występowały zaburzenia endokrynne był niższy u leczonych długo, przez rok – wyniósł 3,8% w grupie amisulprydu (147 pacjentów) (dawki 200–800 mg). U chorych leczonych małymi dawkami leku (50–300 mg) przez rok częstość objawów endokrynnych była jeszcze mniejsza

(brak w badaniu Boyera i wsp. 1995, 5% w badaniach Spellera i wsp. 1997 i Loo i wsp. 1997).

W porównaniu do risperidonu w dawce 8 mg amisulpryd 800 mg powoduje większą hiperprolaktynemię i częściej u leczonych amisulprydem występują zaburzenia miesiączkowania (u 1%) i mlekotok (4%) (Rein i in. 2000).

Układ krążenia

Stosowanie amisulprydu nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze strony układu krążenia. Odchylenie wartości ciśnienia tętniczego i tętna stwierdzano rzadko (1–3% leczonych), u podobnego odsetka, co i u leczonych haloperidolem (0–4%). Stwierdzone nieprawidłowości nie wiązały się z klinicznie istotnymi objawami (Möller i in. 1997, Puech i in. 1988). W terapii długotrwałej stwierdzono objawy niepożądane z układu serca i naczyń u 6% leczonych amisulprydem, u 23% haloperidolem, u 1% otrzymujących placebo.

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

Układ krwiotwórczy

U leczonych amisulprydem nie stwierdzono zaburzeń hematologicznych, które wymagałyby odstawienia leku. Nie notowano agranulocytozy.

Przyrost masy ciała

Stosowaniu wielu leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza drugiej generacji towarzyszy przyrost masy ciała. Za przybór masy (weight gain) przyjmuje się wzrost masy ciała o 7%, choć w omawianiu wyników wielu badań stosowano za miernik zwiększenie masy ciała o 5% i o 10%. Za miernik otyłości uważamy indeks masy ciała (BMI) określający stosunek wagi (w kg) do kwadratu wzrostu przekraczający 30. W badaniach do oceny używa się procentowej zmiany BMI w toku leczenia. Otyłość i znaczne tycie są czynnikami ryzyka takich przewlekłych chorób, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca. Ma także znaczny wpływ na funkcjonowanie, samoocenę i aktywność fizyczną. Ze względu na to, że amisulpryd jest substancją o budowie chemicznej bliskiej sulpirydowi w wielu badaniach analizowano zmianę masy ciała, gdyż ze stosowaniem sulpirydu wiąże się ryzyko otyłości (Taylor i Mc Askill 2000). Wyniki badań, w których oceniano zmianę masy ciała przedstawia tabela 17.

Amisulpryd stosowany w małej dawce (100 mg/24 h) istotnie częściej powodował przybór masy ciała (średnia wzrosła o 1,4 kg) niż placebo (spadek o 0,8 kg). W badaniu trwającym 8 tygodni wzrost masy ciała u leczonych

Tabela 17. Zmiana masy ciała u leczonych amisulprzydem i innymi lekami przeciwpsychotycznymi

Autor, rok	Liczba pacjentów leki/mg	Okres badania	Zmiana masy ciała w kg lub % pacj.		Porównanie przyrostu masy ciała
			AMI	KOMP	
Loo i in. 1997	141 AMI/100 Placebo	6 mies.	+1,4	+0,8	AMI > PLA
Bech i in. 1997	228 AMI/800 RISP/8	8 tyg.	+0,4	+1,4	RISP > AMI
Puech i in. 1998	319 AMI/100–1200 HALP 16	4 tyg.	b.d.	b.d.	AMI = HALP (niezależnie od dawki)
Colonna i in. 1998	488 AMI 200–800 HALP 5–20	12 mies.	10,8%	3,4%	AMI > HALP
Rein i in. 1996	774 Placebo AMI HALP FLX	4–6 tyg.	+0,8	ponad 5% przyboru 2,5% 16% 8% 36%	FLX > PL > AMI > HALP
Rein i in. 1996	415 Placebo AMI HALP	6–12 mies.	+0,2	ponad 5% przyboru 11% 21% 13%	AMI > HALP > PLA

KOMP – Komparator – lek porównywany

AMI – amisulprzyd, HALP – haloperidol, FLX – flupentiksol, PLA – placebo

amisulprzydem (+0,4 kg) był istotnie mniejszy niż u leczonych risperidonem (+1,4 kg). U leczonych amisulprzydem lub haloperidolem różnica zmiany masy ciała albo była nieistotna (Puech i in. 1998), lub była odnotowywana u większego odsetka (10,8% vs 3,4%) leczonych amisulprzydem (Colonna i in. 1998).

Porównanie danych z krótko i długotrwałych badań (Rein i wsp. 1996) wykazało, że przyrost masy ciała u leczonych amisulprzydem nie był duży (0,8 i 0,2 kg), chociaż u większej liczby chorych długo przyjmujących amisulprzyd odnotowano przybór wagi w porównaniu do haloperidolu i placebo.

Dane te pozwalają uznać amisulprzyd za najmniej zagrażający przybozem wagi spośród dostępnych w Polsce leków przeciwpsychotycznych II generacji.

Parametry biochemiczne

Nie stwierdzono nieprawidłowych wyników badań, które wymagałyby odstawienia leku. Nie stwierdzono objawów zapalenia wątroby.

10. Wyniki metaanaliz

Rein (2000) podsumował badania amisulprydu, które opublikowano do 2000 roku. Objęły one (Puech i in. 1998, Möller i in. 1997, Wetzter i in. 1999, Peuskens i in. 1999, Colonna i in. 2000) 1.358 chorych w zaostrzeniu: 905 leczonych amisulprydem, 278 haloperidolem, 113 risperidonem i 62 flupentiksolem.

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

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

W porównaniu do risperidonu (228 chorych) zarówno działania pozapiramidowe amisulprydu jak i skuteczność przeciwpyschotyczna były porównywalne.

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

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

Metaanaliza badań kontrolowanych z udziałem 2.211 chorych (Leucht 2001) wykazała, że w jedenastu badaniach amisulpryd działał przeciwpyschotycznie korzystniej od klasycznych neuroleptyków, w czterech badaniach wykazano istotnie lepszy efekt niż po zastosowaniu placebo, trzy badania wskazywały na równą z KN skuteczność amisulprydu lecz jego lepszą tolerancję (mniej przerwanych kuracji i działań pozapiramidowych).

Podsumowanie wszystkich przeprowadzonych badań pozwala na następujące konkluzje:

- amisulpryd jest lekiem dostatecznie zbadanym i poznanym,
- amisulpryd jest lekiem przeciwpyschotycznym o skuteczności co najmniej równej innym lekom stosowanym w schizofrenii,
- profil działań niepożądanych amisulprydu, wpływ na objawy negatywne i zaburzenia poznawcze pozwala zaliczyć go do leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji,
- jest dobrze tolerowany przy długotrwałym stosowaniu,
- jest szczególnie przydatny w leczeniu chorych z nasilonymi objawami negatywnymi,

- stanowi cenne uzupełnienie w receptariuszu leków przeciwpsychotycznych stosunkowo ubogim dla chorych z psychozą przebiegającą z nasilonymi pierwotnymi objawami negatywnymi i nawrotami z nasilonymi objawami wytwórczymi.

Cechy te sprawiają, że amisulpryd jest lekiem szczególnie przydatnym w leczeniu nawracających schizofrenii z objawami negatywnymi. Wystąpienie nawrotu można opanować zwiększając dawkę leku (do 400–800 mg/24 h), w okresach remisji zwykle stosuje się dawkę 300–600 mg, mniejsze dawki leku (do 300 mg) korzystnie wpływają na objawy rezydualne.

11. Przeciwwskazania

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

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

Ostrożność należy zachować także u chorych przyjmujących inne leki, z którymi amisulpryd może wchodzić w interakcje: może nasilać działanie leków wpływających tłumiąco na funkcje o.u.n. (narkotyki, leki przeciwbólowe, sedatywne przeciwhistaminowe (np. prometazyna), barbiturany, benzodiazepiny, klonidyna).

Może zwiększać działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Może osłabiać działanie agonistów dopaminy (np. lewodopa).

12. Sposób prowadzenia leczenia, monitorowanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia celowe jest wykonanie rutynowych badań pozwalających na ocenę stanu zdrowia. Należą do nich:

morfologia,
zapis eeg,
próby wątrobowe.

Ze względu na ryzyko hiperprolaktynemii niektórzy zalecają badanie stężenia prolaktyny przed rozpoczęciem leczenia i po uzyskaniu stałej dawki (Lambert i in. 2000). W okresie zwiększania dawki zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego krwi.

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

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

Stopniowe zwiększanie dawek amisulprydu nie jest niezbędne. Przy zmianie klasycznego neuroleptyku na amisulpryd zaleca się (Lambert i in. 2000) powolną (2–3 tygodnie) redukcję dawki zmienianego leku (redukcja dawki o 1/3 co 3–7 dni) i zastępowanie go w tym czasie amisulprydem zwiększanym o 100–200 mg. Przy zmianie leku stosowanego w postaci depot zaleca się w drugiej połowie okresu depot rozpoczęcie leczenia dawką 100–200 mg amisulprydu, zwiększenie dawki po tygodniu do 400 mg lub podanie połowy dawki neuroleptyku depot i dołączenie amisulprydu.

13. Wskazania do zmiany leku na amisulpryd

Najczęstsze wskazania do zmiany KN na amisulpryd są takie same, jak w przypadku wyboru innego leku drugiej generacji. Należą do nich (Peuskens 2000):

- niedostateczna skuteczność KN (utrzymywanie się objawów pozytywnych, negatywnych, depresji),
- nawrót objawów,
- zła tolerancja leków klasycznych (objawy niepożądane pozapiramidowe, zaburzenia seksualne),
- wymagające farmakoterapii nasilone zaburzenia funkcji poznawczych,
- występowanie zaburzeń afektywnych,
- niedostateczna współpraca chorego w leczeniu wynikająca z reakcji dysforycznych lub objawów ubocznych.

U chorych leczonych innym lekiem drugiej generacji przyczyną zmiany na amisulpryd jest wystąpienie uciążliwych objawów ubocznych (hiperglikemii, przyrostu masy ciała, zaburzeń ze strony układu krążenia lub krwiotwórczego, ślinotoku, objawów cholinolitycznych, nadmiernego stłumienia).

14. Postępowanie po przedawkowaniu leku

W przypadku przedawkowania należy liczyć się z nasileniem działania, które może spowodować przymglenie, senność, śpiączkę, spadek ciśnienia krwi, objawy pozapiramidowe. Należy podjąć działania podobnie jak przy przedawkowaniu innych leków (kontrola funkcji życiowych, ekg). Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest wskazaniem do podania przeciwparkinsonowskich leków antycholinergicznych.

Piśmiennictwo

1. Andreasen N., Nasrallah H.A., Dunn V. i in.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986, 43, 136–144
2. Bech P., Fleurot O., Turjanski S.: Amisulpride versus risperidone in the treatment of acute schizophrenia. Poster presented at Biological Psychiatry Conference. Nice, France. 23–26 June 1997
3. Blin O.: A comparative review of new antipsychotic. *Can. J. Psychiatry* 1999, 44, 235–244
4. Bobon J., Pinchard A., Collard J., Bobon D.: Clinical classification of neuroleptics with special reference to their antimanic, antiautistic and ataraxic properties. *Comprehens Psychiatry* 1972, 13, 123–131
5. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J., Dewailly J., Aubin F.: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br. J. Psychiatry*, 1995, 166, 68–72
6. Boyer P.: Amisulpride in the treatment of chronic schizophrenics with predominant negative symptoms. w: Sacchetti E., Spano P. (red.): *Advances in preclinical and clinical psychiatry*. Excerpta Medica, Mediolan, 2000, t. 2, 2–10
7. Carlsson A.: The dopamine theory revisited. w: Hirsch S., Weinberger D.R. (red.) *Schizophrenia*, Blackwell Sc, London 1995, 379–400
8. Carnoy P., Ravard S., Wemerman S. i in.: Behavioral deficit induced by low doses of apomorfine in rats: evidence for a motivational and cognitive disfunction with discriminates among neuroleptics. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986, 25, 503–509
9. Carpenter W.D.: The deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 327–329
10. Carpenter W.D., Heinrichs D., Alphas L.: Treatment of negative syndroms. *Schizophr. Bull.*, 1985, 11, 471–486
11. Carriere P., Bonhomme D., Lemperiere T.: Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study. *Eur. Psychiatry* 2000, 15, 321–329
12. Chabannes J.P., 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
13. Colonna L., Gonzalez-Dunia J., Denis S.: Amisulpride new data in the productive and deficit forms of schizophrenia: a review. *Biol Psychiatry*, 1997, 42 (suppl. 1) 182 S
14. Colonna L., Guerault E., Turjanski S.: Long-term study of amisulpride in the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1997, 42, 181S
15. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L. i in.: Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol* 2000, 15, 13–22
16. Colonna L., Turjanski S., Dondey-Nouvel L.: Amisulpride long-term safety. Poster presented at 9th Congress of Association of European Psychiatrists, Copenhagen, Denmark, 20–24 September 1998
17. Costa e Silva J.: Comparative double blind study of amisulpride versus haloperidol in the treatment of acute psychotic states. w: P. Borenstein (red.) *Amisulpride*, Paris: Expansion Scientifique Francaise, 1989, 93–104
18. Coukell A., Spencer C., Benfield P.: Amisulpride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996, 6, 237–56
19. Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L.: Safety of amisulpride: a review of 11 clinical studies. *Int. Clin. Psychopharmacol* 1999, 14, 209–218
20. Danlon J.M., Rein W., Fleurot O.: Improvement of schizophrenia patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 610–616
21. Davis K., Kahn R., Ko G. i in.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 1474–1484
22. Delcker A., Schoon M.L., Oczkowski B., Gaertner H.J.: Amisulpride versus haloperidol treatment of schizophrenic patients – results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990, 23 (3), 125–130

23. Dufour A., Desanti C.: Pharmacokinetics and mechanism of amisulpride. In P. Borenstein, P. Boyer, A. Braconner i in. (red.). Amisulpride, (43–51) Paris: Expansion Scientifique Francais 1989
24. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F. A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G.: PET analysis of central D1- and D2-dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 538–544
25. Favenne C., Rein W., Turjanski S.: The safety profile of amisulpride, an „atypical” antipsychotic. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, 4–11
26. Fleurot O., Bech P., Turjanski S.: Amisulpride versus risperidone in the treatment of acute schizofrenia. 6th World Congress of Biological Psychiatry, *Biol Psychiatry* 1997, 42 (suppl. 1), 194S
27. Hamon-Vilcot B., Chaufour S., Deschamps C. i in.: Safety and pharmacokinetics of single oral dose of amisulpride in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998, 54, 405–409
28. Justin-Besançon L., Herrmann M.: Die Benzamide-Entdeckung und Entwicklung in der Psychiatrie. W: Linde O. (red.) *Pharmacopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia Verlag, Klingenmünster, 1988, 349–371
29. Kerwin R.: From pharmacological profiles to clinical outcomes. *Intern. Clin. Psychopharmacology* 2000, 15 (suppl. 4) S1–S4
30. Lambert M., Naber D.: Amisulprid – ein atypisches Antipsychotikum in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. *Fundamenta Psychiatrica* 1999, 13, 43–61
31. Lambert M., Moritz S., Haasen C., Naber D.: Umstellung von typischen auf atypische Neuroleptika. Richtlinien zur ambulanten und stationären Behandlung. *Nervenarzt* 2000, 11, 858–875
32. Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Reni W.: Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J. Aff. Dis.* 1997, 43, 95–103
33. Lecrubier Y.: Is amisulpride an “atypical” atypical antipsychotic agent? *Intern. Clin. Psychopharmacology* 2000, 15 (suppl. 4) S21–S26
34. Leucht S.M.: Amisulpride – an unusual atypical antipsychotic: a meta analytic comparison with 5HTD2 receptor antagonist. *World J. Biol. Psychiatry* 2001, 2, suppl. 1, 313 S (abstract)
35. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. i in.: Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1997, 170, 18–22
36. Martinot J.L., Paillere-Martinot M.J., Loc’h C. i in.: Central D2 receptor blockade and antipsychotic effects of neuroleptics. Preliminary study with positron emission tomography. *Psychiatry and Psychobiology*, 1990, 5, 231–240
37. Martinot J., Paillere-Martinot M., Poirer M., Dao-Castellana M., Loo H., Maziere B.: In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacol* 1996, 124, 154–158
38. Möller H.J., Boyer P., Fleurot O., Rein W.: Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology*, 1997, 132, 396–401
39. Möller H.J.: Amisulpride: a review of its efficacy in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000, 101, 17–22
40. Naber D., Lambert M., Krausz M.: Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten. Bremen: Uni-Med, 1999
41. O’Hanlon J.F., Ramackers J.G., Lowerens J.W., Rosewzweig P.: Amisulpride and haloperidol effects on affective, cognitive and psychomotor functions in healthy vohmteers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1999, t.2, XXI Kongres CINP, Glasgow 1998, S169–170 (poster)
42. Paillère-Martinot M.L., Lecrubier Y., Martinot J.L., Aubin F.: Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am. J. of Psychiatry*, 1995, 152, 130–133
43. Perrault G., Depoortere R., Morel E. i in.: Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1997, 280, 73–82

44. Peuskens J., Bech P., Möller H.J. i in.: Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999, 88, 107–117
45. Peuskens J.: Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 2001, 2, suppl. 1, 384 S (abstrakt)
46. Peuskens J.: Switching approach in the management of schizophrenia patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 15, suppl. 4, 15–20
47. Peuskens J.: Conclusions. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000, 101, 28–29
48. Puech A., Fleurot O., Rein W. i in.: Amisulpride in the treatment of acute exacerbations of subchronic or chronic schizophrenia: a dose-range finding study. *Acta Psychiatrica Scand.* 1998, 98, 65–72
49. Ravizza L.: Amisulpride vs amitriptyline in the medium-term treatment of dysthymia. A safety study. *Biol. Psychiatry* 1997, 42, 242S (poster)
50. Rein W., Fleurot O., Turjanski S.: Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 1998, 13 (suppl. 4), 309S
51. Rein W., Turjanski S., Fleurot O.: Amisulpride in the treatment of productive schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, 6 (suppl. 4) S4–105–6
52. Rein W., Turjanski S.: Clinical update on amisulpride in deficit schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol* 1997, 12, 19–27
53. Rein W., Coulouvrat C., Dondoy-Nouvel L.: Safety profile of amisulpride in short- and long-term use. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000, 101, 23–27
54. Rein W.: Clinical profile of amisulpride in acute schizophrenia. w: Sacchetti E., Spano P.: *Advances in preclinical and clinical psychiatry. Excerpta Medica, Mediolan*, 2000, t.2, 2–10
55. Ruether E., Eben E., Klein H., Nepodil N., Dieterle D., Hippus H.: Comparative double-blind study of amisulpride and haloperidol in the treatment of acute episodes of positive schizophrenia. w: P. Borenstein, P. Boyer A. Braconnier i in. (red.) *Amisulpride, Paris Expansion Scientifique Francaise*, 1989, 63–72
56. Saletu B., Küfferle B., Grünberger J. i in.: EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology* 1994, 29, 125–135
57. Sanger D., Perrault G., Schoemaker H., Scatton B.: *Pharmakologische Befunde mit Amisulprid. Psychopharmakotherapie* 1999, 6 (suppl. 9), 5–8
58. Scatton B., Claustre Y., Cudennec A., Oblin A., Perrault G., Sanger D., Schoemaker H.: Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Inter. Clin. Psychopharmacology* 1997, 12 (suppl. 2) S29–S36
59. Schoemaker H., Claustre Y., Fage D., Rouquier L., Chergui K., Curet O., Oblin A., Gonon F., Carter C., Benavides J., Scatton B.: Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D₂/D₃ receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *Pharmacol Exp. Ther.* 1997, 280, 83–97
60. Schwartz J., Levesque D., Martres M., Sokoloff P.: Dopamine D₃-receptor: basic and clinical aspects. *Clin. Neuropharmacol*, 1993, 16, 295–314
61. Sokoloff P., Andrieux M., Besançon R. i in.: Pharmacology of human dopamine D₃ receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D₂ receptor. *Eur. J. Pharmacol*, 1992, 225, 331–337
62. Speller J.C., Barnes T.R.E., Curson D.A., Pantelis C., Alberts J.L.: One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterized by persistent negative symptoms. Amisulpride vs haloperidol. *Br. J. Psychiatry* 1997, 171, S64–S68
63. Stephenson C., Bigliani V., Mulligan R.S. i in.: Striatal and extrastriatal D₂/D₃ receptor blockade for the atypical antipsychotic quetiapine. *J. Psychopharmacol.* 1998, 12, suppl. A 53
64. Taylor D.M., Mc Askill R.: Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000, 101, 416–432
65. Turjanski S., Rein W., Theron M.: Onset of action in acute schizophrenia, amisulpride versus haloperidol. *European Neuropsychopharmacology* 1998, 8, suppl. 2, S 220

66. Weinberger D.R.: Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. w: Hirsch S., Weinberger D.R. (red.) Schizophrenia, Blackwell Sc, London, 1995, 293–323
67. Wetzel H., Gründer G., Philipp M., Hillert A., Gattaz W.F., Sauer H., Adler G., Schröder J., Rein W., Benkert O.: Amisulpride versus flupentixol in the treatment of schizophrenia with predominantly positive symptomatology; a double blind controlled study somparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. Psychopharmacology. 1998, 137, 223–232
68. Ziegler B.: Study of the efficacy of a substituted benzamide, amisulpride, versus haloperidol, in productive schizophrenia. w: P.Borenstein, P. Boyer, A. Braconnier i in. (red.) Amisulpride, Paris: Expansion Scientifique Francaise 1989, 73–92