

# Poznaj rodzinę: przypomnienie farmakologii klinicznej typowych leków przeciwpsychotycznych (część 1)

David Cunningham Owens

*Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 323–336

Wyniki wielu praktycznych badań rodziły wątpliwości dotyczące pojęcia atypowości w odniesieniu do leków przeciwpsychotycznych. Niektórzy komentatorzy byli zdania, że podział na leki typowe (pierwszej generacji) i atypowe (drugiej generacji) jest sztuczny i należy z niego zrezygnować, uwzględniając przy planowaniu indywidualnie dobranej terapii grupę dostępnych leków przeciwpsychotycznych traktowaną jako całość. Młodszy psychiatrzy jednak mają obecnie niewiele doświadczeń ze stosowaniem starszych leków przeciwpsychotycznych lub w ogóle ich nie znają. Jest to pierwszy z dwóch artykułów dotyczących praktycznych zagadnień związanych ze stosowaniem starszych leków przeciwpsychotycznych dostępnych w Wielkiej Brytanii. Artykuł dostarcza podstawowych informacji, w tym omawia podstawowe działanie kliniczne leków przeciwpsychotycznych, sposób rejestracji leków, identyfikuje podstawowe parametry farmakologiczne, które mogą mieć znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Omówiono leki z grupy fenotiazyn: chlorpromazyna, promazyna, lewomepromazyna, perycjazyyna, perfenazyyna, trifluoperazyyna i prochlorperazyyna.

**B**adanie Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)<sup>1</sup> jest niewątpliwie najbardziej sprofilowanym z kiedykolwiek przeprowadzonych badań dotyczących psychofarmakoterapii; choć w wynikającym z niego przekazie kryje się zaskakująca sugestia, że przez ostatnią dekadę psychiatria szła w złym kierunku.<sup>2</sup> Nadal są osoby, które odrzucają taką radykalną interpretację,<sup>3</sup> jednak większość ogromnego materiału z badania CATIE była analizowana pod kątem potencjalnych błędów metodologicznych, co pozwoliło osiągnąć tak wysokie standardy, jakich nie udaje się uzyskać w przypadku większości badań. Co więcej, jest to jedyna dostępna seria praktycznych badań o różnym schemacie i wynikach, które nie były sponsorowane przez przemysł farmaceutyczny<sup>4,7</sup> i doprowadziły do niewątpliwej konkluzji, że rozróżnienie między typowymi i atypowymi neuroleptykami jest sztuczne. Dlatego pojawili się zwolennicy podglądu, aby zaniechać w szkoleniu i praktyce używania wszelkich terminów sugerujących dychotomiczny podział leków przeciwpsychotycznych, np. leki atypowe lub drugiej generacji.<sup>2,6,8</sup>

Umożliwiłyby to całościowe traktowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, starych i nowych, które mogłyby być w równym stopniu brane pod uwagę przy indywidualnym planowaniu leczenia.

Pomijany jest przy tym oczywisty fakt, że osoby szkolące się w psychiatrii, które obecnie osiągnęły zawodową dojrzałość, nie mają dużego doświadczenia (lub nie mają go w ogóle) w stosowaniu leków przeciwpsychotycznych dostępnych do połowy lat 90. XX wieku. Jest to istotne, ponieważ jednym z wniosków z badania CATIE wydaje się to, że nie jesteśmy bardzo dobrzy w stosowaniu w pierwszej kolejności starszych leków. Artykuł jest krótkim klinicznym przeglądem tzw. leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (tradycyjnych, typowych) dostępnych aktualnie w Wielkiej Brytanii (ramka). Idealne byłoby podejście charakterystyczne dla farmakologii klinicznej, jednak badań dotyczących tych leków jest niewiele, dlatego dalsza część artykułu w dużej części opiera się na wiedzy własnej autora jako klinicysty wystarczająco doświadczonego, aby mieć za sobą kilka lat stosowania tych leków u pacjentów.

David Cunningham Owens jest profesorem psychiatrii klinicznej na uniwersytecie w Edynburgu i honorowym konsultantem psychiatrii w Royal Edinburgh Hospital. Początkowo specjalizował się w medycynie ogólnej i neurologii, następnie szkolił się w psychiatrii. Jego zainteresowania skupiają się na biologicznym podłożu i leczeniu zaburzeń psychotycznych, szczególnie schizofrenii. Jest członkiem zespołu szkolącego przy British Association for Psychopharmacology i urzędzie rejestracji leków w Wielkiej Brytanii, Komisji Leków stosowanych u Ludzi. Profesor Owens należy do nielicznych pracujących klinicznie nauczycieli akademickich w Wielkiej Brytanii, który zajmuje się rutynową praktyką psychiatryczną ukierunkowaną na dorosłych pacjentów.

Adres do korespondencji: Profesor David Cunningham Owens, Royal Edinburgh Hospital, Kennedy Tower, Morningside Terrace, Edinburgh EH10 5HF, Wielka Brytania; e-mail: david.owens@ed.ac.uk

Konflikt interesów: brak.

W artykule skupiono się na preparatach doustnych, ponieważ nadal są podstawowymi lekami pierwszego wyboru w terapii większości zaburzeń psychiatrycznych. Dodatkowo jest to najbardziej zaniedbywana grupa leków od czasu wprowadzenia neuroleptyków nowej generacji.

## Historia

W 1951 roku chirurg Henri Laborit z pewnym opóźnieniem zyskał dostęp do nowo odkrytej chlorpromazyny (sic!), którą wcześniej psychiatrzy uznali za substancję o działaniu jedynie sedatywnym,<sup>9</sup> i odkrył coś poza nią – stan „odłączenia”, „obojętności”, czyli zmiany emocjonalne o wyjątkowym charakterze, innym niż sedacja. Zauważył te działania (zwane następnie ataraksją) po podaniu pojedynczej, i na obecne standardy niewielkiej dawki (50-75 mg przeważnie podawane w formie domięśniowej iniekcji). Nazwa „ataraktyki” w odniesieniu do nowej grupy leków przegrała z określeniem „neuroleptyki”, co było niefortunne, ponieważ ataraksja odnosi się do określonego wpływu na stan psychiczny (który być może stanowi ich główne działanie), kluczowy do zrozumienia farmakologicznych działań klinicznych całej grupy, natomiast termin neuroleptyki wskazuje na grupę działań niepożądanych. Tym bardziej żał rezygnacji z tego określenia, że prawie nie przeprowadzono badań dotyczących neuronalnego podłoża ataraksji, co stanowi zadziwiające przeoczenie podstawowych mechanizmów farmakologicznych tej powszechnie wykorzystywanej grupy leków. W latach 50. XX wieku subiektywne objawy obejmujące ataraksję zostały włączone do objawów łagodnego/wczesnego parkinsonizmu, co stanowiło istotne założenie, niezależnie od jego słuszności.

Ważne jest uświadomienie sobie, że leki przeciwpsychotyczne (określenie, jakie zyskały neuroleptyki) mogą powodować, jako grupa, subiektywny stan psychiczny, który po pierwsze jest trudny – jeżeli nie niemożliwy – do odróżnienia od zaburzeń związanych z chorobą, a po drugie niekorzystnie wpływa na jakość życia i stosowanie się do zaleceń. Leki przeciwpsychotyczne mogą być kłopotliwe zarówno dla stosujących je pacjentów, jak i przepisujących lekarzy.

## Uwagi na temat wskazań

W ostatnich latach przemysł farmaceutyczny ewoluował w kierunku rozszerzenia wskazań do stosowania nowych leków przeciwpsychotycznych, co szczególnie dotyczy niektórych zaburzeń nastroju. Wzbudza to wśród lekarzy wątpliwości dotyczące zasad rejestrowania leków w określonych wskazaniach.

Rejestracja nie dyktuje lekarzom, co mogą, a czego nie mogą przepisywać. Są to decyzje kliniczne zarezerwowane dla konkretnych lekarzy. Rejestrację wprowadzono po tragedii spowodowanej teratogennymi działaniami talidomidu w latach 60. XX wieku. Daje producentom leków prawo do forswowania ich sprzedaży. Dla firm farmaceutycznych rejestracja

### Ramka

#### Starsze leki przeciwpsychotyczne (pierwszej generacji) dostępne obecnie w Wielkiej Brytanii (preparaty doustne<sup>a</sup>)

##### Fenotiazyny

- Chlorpromazyna
- Promazyna<sup>b</sup>
- Lewomepromazyna (metotrimeprazyna)
- Perycjazyna
- Perfenazyna
- Prochlorperazyna<sup>b</sup>
- Trifluoperazyna

##### Pochodne tioksantenu

- Flupenteksol
- Zyklopenteksol<sup>c</sup>

##### Pochodne butyrofenonu (difenylbutylopiperydyny)

- Haloperydol
- Benperydol<sup>b</sup>
- Pimozyd

##### Pochodne benzamidu

- Sulpiryd

<sup>a</sup> Te leki są dostępne również w postaci depot: flupenteksol, zyklopenteksol (zestryfikowany kwasem dekanoinowym), flufenazyna, pipotiazyna, haloperydol.

<sup>b</sup> Rzadko stosowana jako lek przeciwpsychotyczny. Ograniczone dowody na jej skuteczność/brak danych dotyczących skuteczności.

<sup>c</sup> Również estryfikowany kwasem octowym.

jest komercyjnym imperatywem i mechanizmem pozwalającym na reklamowanie swoich produktów. To, że dany produkt zyskał rejestrację w określonym wskazaniu, nie oznacza, że jest jedynym związkiem przynoszącym określone korzyści. Sugeruje to raczej, że producent leku zainwestował w badania uzasadniające promowanie leku w tym wskazaniu. Dlatego lekarze będą ciągle dużo słyszeć o nowych wskazaniach rejestracyjnych, co będzie ilustracją wszystkich nakładów w kreowaniu scenariusza sprzedaży. Całe to zamieszanie nie oznacza, że dany scenariusz jest nowy, a historia nie została opowiedziana już wcześniej.

Od początku widoczna była kliniczna różnorodność leków przeciwpsychotycznych. Wiele z nich zalecano raczej w leczeniu lęku i depresji niż schizofrenii (albo w obydwu tych przypadkach), jak również ze wskazań niepsychiatrycznych. Co więcej, w latach 80. trudno było przeprowadzać badania dotyczące zaburzeń dwubiegunowych leczonych litem w monoterapii, ponieważ w praktyce klinicznej stosowano prawie wyłącznie leczenie skojarzone litem i lekami przeciwpsychotycznymi.

Leki przeciwpsychotyczne, które uzyskały rejestrację w zaburzeniach nastroju, mogą cechować się nowymi działaniami farmakologicznymi. Najprawdopodobniej nowe wskazania stanowią po prostu formalne uznanie tego, co klinicznie było wiadomo już wcześniej – że (niektóre) leki przeciwpsychotyczne korzystnie wpływają na nastrój.

## Zasady

Nie określono swoistych zasad dotyczących przepisywania starszych leków przeciwpsychotycznych, które nie powinny się odnosić również do leków nowszych, jakkolwiek preparaty i materiały marketingowe dotyczące tych ostatnich ułatwiają zawieszenie algorytmów, z których należałoby korzystać przy podejmowaniu świadomych decyzji. Przepisywanie wszystkich leków stało się zbyt mechaniczne.

Dla celów egzaminacyjnych osoby szkolące się przeważnie dzielą leki przeciwpsychotyczne w zależności od przynależności do określonej grupy chemicznej, chociaż nie jest to tradycyjne podejście. Początkowo większe znaczenie przypisywano cechom klinicznym.<sup>10</sup> Psychiatryzy europejscy różnili się od amerykańskich, uważając, że leki przeciwpsychotyczne są zasadniczo różne i powinny być klasyfikowane w zależności od różnic na osiach skuteczności/tolerancji, chociaż żaden z opartych na tych cechach podziałów (np. schemat gwiazdy<sup>11</sup> i schemat wielogniskowy<sup>12</sup>) nie zyskały powszechnej akceptacji. Większość klinicystów zaakceptowałaby obecnie stanowisko amerykańskie, zgodnie z którym pod względem skuteczności (i na podstawie post-CATIE, również efektywności) wszystkie leki przeciwpsychotyczne są porównywalne, chociaż nie jest to równoznaczne z tym, że osiągają końcowy punkt porównywalności w podobny sposób. Europejczycy również niekoniecznie się mylili – klasyfikacje oparte na budowie chemicznej mogą być pomocne, ale tylko pod tym względem, że pozwalają wnioskować na temat innych, istotniejszych klinicznie cech charakterystycznych, tzn. w jaki sposób określony związek działa i jakim kosztem. Dwoma przydatnymi parametrami są siła działania i profil wiązania z receptorami.

## SIŁA DZIAŁANIA, DAWKOWANIE I RÓWNOWAŻNOŚĆ DAWEK

Siła działania jest pochodną dawki leku – związki stosowane w większych dawkach charakteryzują się przeważnie mniejszą siłą działania (poniżej omówiono, w jaki sposób parametry farmakokinetyczne mogą modyfikować tę zasadę). Nie ma ostrych granic podziału leków przeciwpsychotycznych w zależności od siły działania, ale w przybliżeniu przyjmuje się, że leki powodujące działanie przeciwpsychotyczne w dawkach rzędu miligramów na dobę charakteryzują się dużą siłą działania; w dawkach wysokości dziesiątków miligramów – pośrednią, zaś takie, które trzeba stosować w setkach miligramów na dobę, są określane jako słabe.

W przypadku starych leków rzadko były przeprowadzane badania ukierunkowane na określenie właściwej dawki. Ze względu na jednoznacznie korzystny wskaźnik terapeutyczny miało miejsce niepohamowane zwiększanie dawki chlorpromazy, odkąd pojawiła się w Ameryce Północnej.<sup>13</sup> Sytuacja wyglądała podobnie w przypadku wszystkich starszych leków przeciwpsychotycznych. Jedną z korzystniejszych konsekwencji wprowadzenia nowszych leków przeciwpsychotycznych był wpływ badań na zasady przepisywania leków, co prawie nie

miało miejsca w przypadku leków starszych. Znaczenie tej różnicy między nowymi a starymi lekami, dotyczącej świadomego ich przepisywania, są nie do przecenienia. Schematy oparte na badaniach, utrwalone dodatkowo przez rejestrację powodują konserwatywne podejście, poczucie balansowania poniżej jasno zdefiniowanej, górnej granicy dawki. Wyobrażone zasady w przypadku starszych leków nie będą znacznie się różnić, a zalecenia dotyczące dawkowania wynikają przede wszystkim ze (złej) praktyki i reputacji, są postrzegane jako nieskończenie elastyczne i balansujące pod pułapem dawki, który jest ledwie widoczny.

Nawet jeżeli dostępne są dane dotyczące dawkowania leków, próby wyznaczenia względnych równoważników dawek stanowiły niewiele więcej niż ogólne porozumienie.<sup>14-20</sup> Było to uwarunkowane wieloma przyczynami, m.in. specyfiką reakcji poszczególnych pacjentów, kulturą przepisywania (np. różnym pojmowaniem tego, co jest terapeutyczne w różnych częściach świata i w różnych okresach [Ocena ekspertów<sup>20</sup> doprowadziła do ustalenia różnych ekwiwalentów dawek dla lewomepromazy (Wielka Brytania i Europa) i metotrimeprazyny (Stany Zjednoczone), mimo że mamy do czynienia z tym samym lekiem, co ilustruje znaczenie międzynarodowych różnic. W tym przypadku jednak, zamiast zalecać stosowanie leku w większych dawkach, amerykańscy psychiatry uznali metotrimeprazynę za lek silniejszy i zalecili jej stosowanie w mniejszych dawkach w porównaniu z zaleceniami pozostałych ekspertów dotyczącymi lewomerpomazy, chociaż przy mniejszym stopniu pewności, co niewątpliwie odzwierciedla brak praktycznego doświadczenia.]) oraz skomplikowanymi i różnorodnymi procesami farmakokinetycznymi, które należy uwzględnić. Ponadto ustalone przez ekspertów równoważniki dawek będą bardziej wiarygodne, jeżeli ekspertyza będzie opierać się w większym stopniu na danych klinicznych niż na danych z piśmiennictwa (bądź uwzględni obydwa rodzaje danych). Korzystanie tylko z danych teoretycznych utrwała przyjęte wcześniej błędne założenia. Nawet wyrafinowane sposoby obliczania równoważnych dawek, oparte na ustalaniu krzywych zależności reakcji od dawki na podstawie randomizowanych badań kontrolowanych ze stałymi dawkami leków muszą uwzględniać wpływ zasady nieoznaczoności.<sup>21</sup>

Niejednokrotnie wykazano, że równoważniki dawek są najmniej dokładne w przypadku starszych leków o dużej sile działania, które są wskutek tego stosowane w znacznie większych dawkach równoważnych niż leki słabsze.<sup>22,23</sup> Wynika to niewątpliwie z faktu, że pułap dawkowania leków przeciwpsychotycznych o mniejszej sile działania jest rezultatem wpływu na autonomiczny układ nerwowy i innych działań niepożądanych.

Dawki równoważne nigdy nie powinny być traktowane jako wartości bezwzględne. Co ważne, w tabeli porównującej dawki różnych leków (np. tabela 1) podano wartości, które najlepiej traktować jak medianę zakresu dawek, przy której efekt terapeutyczny jest najbardziej prawdopodobny, przy czym lekarz zawsze powinien dążyć do stosowania najmniejszej skutecznej dawki.<sup>24</sup>

**Tabela 1.** Stosowane leki przeciwpsychotyczne (pierwszej generacji) – niektóre skorygowane ekwiwalenty dawek w stosunku do chlorpromazy (CPZ)

	Ekwiwalent dawki (mg) w stosunku do 100 mg CPZ						Kane <sup>18</sup> , „Dawka wystarczająca” CPZ, mg/24 h	Harrison-Read <sup>88</sup> , „Dawka optymalna” CPZ <sup>b</sup> , mg/24 h 300	Gardner <sup>20</sup> (międzynarodowe)			
	Klerman <sup>87</sup>	Wyatt <sup>15</sup>	Davis <sup>44</sup>	Rey <sup>16</sup>	Atkins <sup>17</sup>	Kane <sup>18a</sup>				Andreasen <sup>88</sup>	Pierwszy epizod 200-650	Drugi epizod i następane 400-800
Promazy	100			200	100							200
Lewomepromazy (USA, metotrimiprazyna)				125								100
Perfenazy	10	8,8	9±0,6	6,7-20	8	6,4	6,9	8,0-38	16-48			24
Prochlorperazy	15	14	14±2	14,3-25	15			5,0-30	10-35			14,58
Trifluoperazy	5-10	3,7	2,8±0,4	3,3-6,6	5	5	5,09	5,0-30	10-35			30
Flupentkson		1,2		1,25-2	2							9
Klopentyksol <sup>c</sup>	20	22	33-50									40
Zuklopentyksol			16,5-25									8,3
Halopendol	2-5	2,4	1,6±0,5	1,75-2,5		2	1,84	3,0-13,5	7,0-18,5			8
Pimozyd		1,2		1,25-2	2							8
Sulpiryd				200-300	200							40

<sup>a</sup> Ekstrapolowano z 500 mg CPZ, <sup>b</sup> W leczeniu zaburzeń nastroju/emocjonalnych, <sup>c</sup> Nie jest już dostępny. Uwzględnione dane pochodzą ze starszego piśmiennictwa, do którego odwołują się nowsze badania.

### ZAKRES PROFILU WIĄZANIA Z RECEPTORAMI

Profil wiązania z receptorami pozwala wnioskować, po pierwsze o tym w jakim stopniu dany lek będzie powodował inne niż pozapiramidowe (ogólne) działania niepożądane, które wpłyną na jego bezpieczeństwo i tolerancję oraz, po drugie, jakie jest prawdopodobieństwo, że będzie charakteryzował go wewnętrzny mechanizm przeciwdziałający działaniom przeciwdopaminergicznym, jakie nieuchronnie powoduje (jeżeli przyjmujemy wspomniane powyżej najważniejsze implikacje obserwacji Laborita), a z których najważniejsze są objawy parkinsonowskie (włącznie z ich składową subiektywną). Lekarze powinni standardowo zakładać, że wszystkie leki przeciwpsychotyczne mogą powodować objawy parkinsonowskie w sposób zależny od dawki, co może być potencjalnie modyfikowane przez indywidualną podatność (tzn. zasoby dopaminy) i jakiegokolwiek ewentualne przeciwparkinsonowskie działania powodowane przez lek.

Również w tym przypadku lekarze nie powinni postrzegać profilu wiązania z receptorami jako bezwzględniego parametru, ponieważ dane różnią się w różnych badaniach w zależności od metodologii, badanej próby, gatunku itp. Trzeba również zauważyć, że profil wiązania leku z receptorami ustalony w laboratorium może słabo przekładać się na scenariusz kliniczny, np. nie są brane pod uwagę działania metabolitów, z których wiele jest aktywnych i cechuje się charakterystycznymi właściwościami kinetycznymi i dynamicznymi. Ustalenia dotyczące profilu wiązania z receptorami wyraźnie skupiały się na szlakach od dawna dostępnych badaniu, po prostu tych, które można było bez trudu analizować (związanych przede wszystkim z katecholaminami, indolaminami, histaminą i acetylocholiną). To, że te szlaki receptorowe wydają się związane ze sposobem działania leków i ich tolerancją, jest, można powiedzieć, szczęśliwą koincydencją. Leki przeciwpsychotyczne, stanowiąc zróżnicowaną grupą czynnych związków, wchodzi ponad to w interakcje wieloma różnymi białkami, w tym również takimi typami receptorów, które nie są rutynowo badane (np. glutaminergiczne, sigmoidalne i kanały jonowe), transporterami<sup>25</sup> i różnymi typami znanych receptorów, których znaczenie nie jest jeszcze określone (np. 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>).

Przy tak wielu uwagach i zastrzeżeniach, wykresy kołowe (rycina) mogą jednak dostarczyć ogólnego obrazu względnych profili, co powinno raczej kierować wyborami terapeutycznymi niż je determinować. Podobnie, zalecenia dotyczące każdego leku można przedstawić w skrócie (tab. 2, 3 i 4), aczkolwiek zamieszczone wartości stanowią tylko propozycje oparte na nadrzędnej zasadzie stosowania najmniejszej skutecznej dawki („zaczynaj od małej dawki i powoli ją zwiększaj”). Pewność wyboru i zasad stosowania daje jedynie doświadczenie.

## Fenotiazyny

Pochodne fenotiazyny są dużą grupą ponad 40 związków dostępnych na całym świecie jako leki przeciw nudnościom i wymiotom (szczególnie w uwarunkowanych przedśionkowo zawrotach głowy i chorobie lokomocyjnej), leki przeciwhistaminowe, leki stosowane w bólu pooperacyjnym i innej postaci bólu, a także leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Wiele innych jest stosowanych do celów badawczych. Tylko nieliczne z wielu zsyntetyzowanych pochodnych fenotiazyny przetrwały jako leki przeciwpsychotyczne.

Ponieważ psychiatria pozostała obojętna wobec zalet fenotiazyn, inne dziedziny medycyny zainteresowały się różnorodnością ich działań.<sup>26,27</sup> Leki z tej grupy cechują się na przykład działaniem przeciwbakteryjnym (w tym przeciwko prątkowi gruźlicy), przeciw niektórym pierwotniakom i grzybom, a nawet prionom. Fenotiazyny działają antagonistycznie wobec kalmoduliny, białka kontrolującego napływ wapnia, co jest jednym z wielu możliwych sposobów, w jaki mogą ułatwiać śmierć komórki.<sup>28</sup> Trwają badania nad wykorzystaniem tych

różnorodnych działań w terapii przeciwnowotworowej. Stanowi to podstawę trwającej od dawna dyskusji: czy chorzy na schizofrenię rzadziej zapadają na niektóre rodzaje nowotworów? Trudno jest odpowiedzieć na to pytanie, a wyniki badań (na przestrzeni dziesięcioleci) były sprzeczne. Jeżeli jednak pod tymi niejasnościami kryje się określona ujemna zależność, to jednym z możliwych wytłumaczeń mogą być ukryte cechy farmakologiczne fenotiazyn.

## CHLORPROMAZYNA (TABELA 2)

Prototypowy lek przeciwpsychotyczny, chlorpromazyna, pozostanie znany osobom szkolącym się ze względu na jego przydatność w praktyce klinicznej. Nawet zalew „atypowości” nie zdołał podważyć jej utrwalonej pozycji, przynajmniej w Europie.

W badaniach *in vitro* chlorpromazyna w porównaniu z innymi lekami charakteryzuje się umiarkowanym powinowactwem do receptorów  $D_2$  (rycina), a jej powinowactwo jest największe do określonego podtypu receptorów  $D_2$ . Chociaż mogłoby to świadczyć o pośredniej, a nie słabej sile działania, paradoksalną ocenę można tłumaczyć niewielką biodostępnością leku (30%), której skutkiem jest rozproszona dystrybucja (porównaj z sulpirydem<sup>24</sup>). Chlorpromazyna wykazuje podobne powinowactwo do innych receptorów z rodziny  $D_2$  i do receptorów  $D_1$ , chociaż mniejsze niż jej powinowactwo do swobodnego podtypu receptorów  $D_2$  (reprezentatywne wartości<sup>29</sup>).

Najbardziej uderzający skutek doraźnego stosowania chlorpromazyny wiąże się z jej działaniem na ośrodkowe receptory  $H_1$  (działanie przeciwhistaminowe), co przejawia się powodowaniem sedacji już po pierwszej ekspozycji. Efekt ten jest zależny od dawki i nie był widoczny po podawaniu pojedynczych niedużych dawek na wczesnym etapie opracowywania leku, jak wspomniano wcześniej, ale jest właściwie uniwersalny przy jej stosowaniu w dawkach obecnie wykorzystywanych w psychiatrii (>100 mg). To działanie nie jest zaskakujące, ponieważ po zsyntetyzowaniu chlorpromazyny oczekiwano ośrodkowego działania przeciwhistaminowego i dlatego zdecydowano się na jej opracowanie.<sup>30</sup> Poza uspokojeniem pacjenci nieleczeni wcześniej chlorpromazyną mogą spać przez dłuższy czas, jednak na te potencjalnie przydatne wczesne efekty przeważnie szybko rozwija się habituacja (w ciągu 48-72 godzin). Ponowne wystąpienie sedacji w późniejszej fazie leczenia sugeruje ustąpienie podstawowego procesu chorobowego i jest wskazaniem do zmniejszenia dawki. Utrzymywanie się sedacji o niewielkim nasileniu (w przeciwieństwie do apatii) jest głównym powodem, dla którego chlorpromazyna sama

**Rycina** Profile wiązania z receptorami niektórych leków przeciwpsychotycznych zaliczanych do fenotiazyn, przedstawiające odsetki całkowitego wiązania, jaki stanowią poszczególne rodzaje neuroprzebieżników.<sup>85</sup>

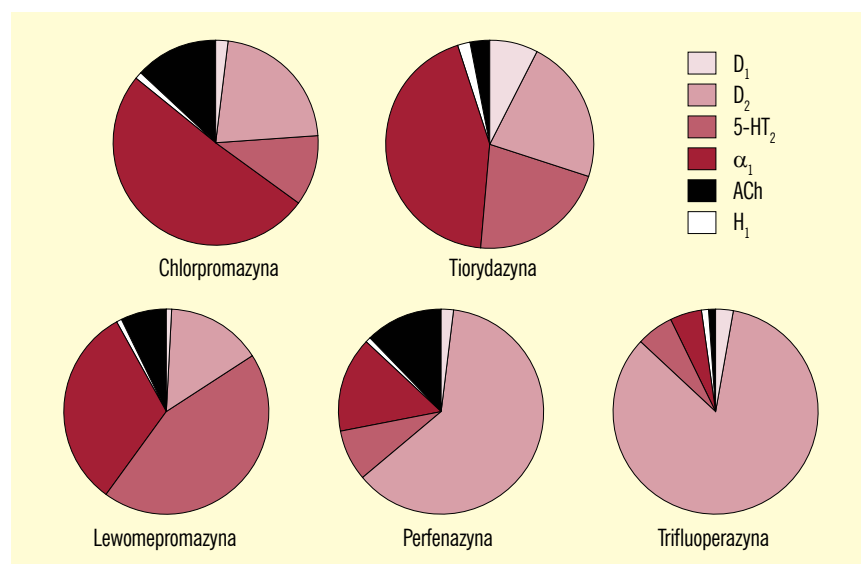




Tabela 2. Starsze leki przeciwpicychotyczne do stosowania doustnego: alifatyczne pochodne fenotiazyny

Grupa	Rodzaj Lek	Farmakologia kliniczna				Zalety	Wady	Sugerowane <sup>a</sup> dawkowanie
		Wiązanie z receptorami		Sklonność do powodowania działań niepożądanych				
		Sila działania (D <sub>2</sub> )	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe			
Fenotiazyny	Chlorpromazyne	Niewielka	Szeroki	Duża (w tym reakcje toksyczne i alergiczne)	Dość duża	Stosowana od dawna. Duży margines bezpieczeństwa w szerokim zakresie dawkowania. Działanie sedatywne (szczególnie na początku podawania). Dobrze znana pacjentom; przeważnie ma dobrą oporną.	Tolerancja mniej korzystna niż bezpieczeństwa. Częstszka fenotiazyny charakteryzuje się własną toksycznością; stosunkowo większe ryzyko reakcji toksycznych/ alergicznych powoduje konieczność monitorowania. Generalnie zbyt silne działanie sedatywne, aby mogła być stosowana w monoterapii przez dłuższy czas.	Dawka początkowa u osób dotychczas nieleczonych tym lekiem: 50 mg 3 razy na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę + 100 mg wieczorem. <sup>b</sup> Należy kontrolować ciśnienie tętnicze co 24-48 godzin, następnie stopniowo zwiększać dawkę do terapeutycznej, dostosowując tempo do semności. Dawka początkowa u osób leczonych już wcześniej tym lekiem: 200-300 mg/24 h (w dawkach podzielonych) b Dawki terapeutyczne: 400-500 mg/24 h (w dawkach podzielonych); <sup>b</sup> dawka maksymalna: 600 mg/24 h
Lewomepromazyne (metopromazyne)		Niewielka	Szeroki	Duża (szczególnie sedacja i działanie hipotensyjne)	Duża	Powszechne stosowanie w celach innych niż psychiatryczne. Silne działanie sedatywne. Utrzymujące się sugestie (bez dowodów) dotyczące skuteczności u pacjentów źle reagujących na inne leki (z możliwą lekkoopornością).	Może wywierać działanie sedatywne przy długotrwałym stosowaniu. W przypadku przedawkowania może wystąpić potencjalnie śmiertelna depresja osrodkowego układu nerwowego. Ryzyko nagłego, silnego spadku ciśnienia tętniczego u osób starszych (powyżej 50 r.). Konieczne jest dzielenie dawek lekoopornością).	Przeważnie nie jest idealna do rutynowego stosowania w monoterapii, chyba że dominuje silne, niereagujące na leczenie pobudzenie lub zaburzenia zachowania. Może być przydatna w sytuacjach nagłych u młodych osób lub jako drugiego wyboru lek wspomagający lub trzeciego wyboru do stosowania w monoterapii. Można rozważyć również w razie nieskuteczności klozapiny. Dawka początkowa u osób wcześniej nie przyjmujących tego leku: 25 mg/24 h (u młodych osób 50 mg); należy monitorować ciśnienie tętnicze (przez 5-7 dni). Dawka początkowa u osób już wcześniej leczonych: 25-50 mg (w dawkach podzielonych); stopniowo zwiększanie dawki leku po 5 dniach do dawki terapeutycznej; dawkę należy zwiększać i ustalać ostatecznie w zależności od subiektywnego leku i pobudzenia. Dawki terapeutyczne: 200-300 mg/24 h; <sup>c</sup> w dawkach podzielonych (u osób lekoopornych: do 600 mg/24 h przez 4-6 tygodni).

Tabela 2. (cd.) Starsze leki przeciwpsychotyczne do stosowania doustnego: alifatyczne pochodne fenotiazyny

Farmakologia kliniczna		Wiązanie z receptorami		Sklonność do powodowania działań niepożądanych		Proponowany <sup>a</sup> (kliniczny) ekwiwalent w stosunku do 100 mg CPZ		Wady		Sugerowane <sup>a</sup> dawkowanie	
Grupa	Rodzaj	Lek	Sila działania (D <sub>2</sub> )	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe -mitodowe	Zalety	Wady	Skuteczność	Przeważnie nie jest zalecana jako jedyny lek przeciwpsychotyczny. Nie jest zalecana jako podstawowy lek w leczeniu nieswoistych objawów u pacjentów w podeszłym wieku. Jako lek uzupełniający w nieswoistych objawach (leku/pobudzenia/bezsenności) lub w ograniczonym zakresie u osób w podeszłym wieku. Dawka: 100-200 mg/24 h (maksymalnie: 400 mg/24 h). Pacjenci wrażliwi: 50 mg/24 h i ocena reakcji. Jeżeli konieczne jest stosowanie leku w dawce powyżej 400 mg/24 h (maksymalna dawka wg BNF), należy rozważyć celowość jej stosowania jako podstawowego leku	
	Promazyzna	Bardzo niewielka	Szeroki	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe -mitodowe	Zalety	Wady	Skuteczność	Przeważnie nie jest zalecana jako jedyny lek przeciwpsychotyczny. Nie jest zalecana jako podstawowy lek w leczeniu nieswoistych objawów u pacjentów w podeszłym wieku. Jako lek uzupełniający w nieswoistych objawach (leku/pobudzenia/bezsenności) lub w ograniczonym zakresie u osób w podeszłym wieku. Dawka: 100-200 mg/24 h (maksymalnie: 400 mg/24 h). Pacjenci wrażliwi: 50 mg/24 h i ocena reakcji. Jeżeli konieczne jest stosowanie leku w dawce powyżej 400 mg/24 h (maksymalna dawka wg BNF), należy rozważyć celowość jej stosowania jako podstawowego leku	

BNF – British National Formulary; CPZ – chlorpromazyzna.

<sup>a</sup> Sugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce, zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora.<sup>b</sup> Chlorpromazyzna charakteryzuje się wyjątkowo długą fazą końcową, co odzwierciedla jej eliminację (60 dn) i krótką fazę szczytową, czasu półtrwania, co odzwierciedla jej dystrybucję (6-8 godzin). Dlatego, chociaż przy stosowaniu leku raz na dobę lub rzadziej można uzyskać satysfakcjonującą skuteczność, to krótkoterminową kontrolę nieswoistych objawów najlepiej jest osiągnąć, stosując lek w dawkach podzielonych.<sup>c</sup> Często zaleca się stosowanie leku w dawkach niższych niż wynikałoby to z oceny siły działania,<sup>29</sup> co może odzwierciedlać silniejsze działanie sedatywne lewomepromazyzny.

w sobie ma obecnie ograniczone zastosowanie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym.

Chlorpromazyzna jest również silnym antagonistą receptorów noradrenergicznych  $\alpha_1$  (z którymi wiąże się istotnie silniej niż z receptorami  $D_2$ ). Jest to najważniejsze ograniczenie przy jej doraźnym stosowaniu w ostrych sytuacjach, powodujące silne działanie hipotensyjne. Ma ono przede wszystkim ortostatyczny charakter, ale na wczesnym etapie stosowania może powodować również spadki ciśnienia w pozycji leżącej, co wymaga zastosowania środków zapobiegawczych: przeważnie wystarczy odpoczynek w łóżku lub podnoszenie nóg łóżka. Przeważnie na to efekt również rozwija się szybka habituacja, jednak czasami może dochodzić do gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego, szczególnie po podaniu leku drogą parenteralną. Dlatego chlorpromazyzny nigdy nie należy stosować dożylnie, a droga domięśniowa, wcześniej popularna, również straciła na znaczeniu po wprowadzeniu bezpieczniejszych leków alternatywnych.

Stosunkowo słabsze działanie na muskarynowe receptory cholinergiczne<sup>29</sup> pozwala przewidzieć niewielkie nasilenie niepożądanych działań przeciwcholinergicznych oraz utrzymywanie się większej skłonności do powodowania objawów pozapiramidowych (extrapyramidal symptoms, EPS), takich jak ostre dystonie, akatyzyja i parkinsonizm. Chlorpromazyzna jest również silnym antagonistą receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>2A</sub>, słabiej wpływając na receptory 5-HT<sub>2C</sub> i – szczególnie – 5-HT<sub>1A</sub>. Innymi słowy, ten typowy lek przeciwpsychotyczny jest typowo atypowy!

## PROMAZYNA (TABELA 2)

Od dawna wiadomo, że dołączenie elektroujemnego podstawnika w pozycji 2 (substytucja R<sub>1</sub>) zwiększa siłę przeciwpsychotycznego działania fenotiazyn. Dlatego można spodziewać się, że promazyzna, pozbawiony pochodnej chlorowcowej prekursor chlorpromazyzny, mimo takiego samego ogólnego profilu wiązania z receptorami będzie działać słabiej. Potwierdziły to wczesne porównania kliniczne, w których dawki promazyzny równe dawkom chlorpromazyzny nie powodowały istotnych skutków.<sup>31</sup> Niektórzy autorzy sugerowali jednak, że siła działania może być tylko nieznacznie mniejsza. Azima i Durost stwierdzili,<sup>32</sup> że zwiększenie dawki dobowej średnio tylko o 25% powodowało poprawę podobną, jak przy stosowaniu chlorpromazyzny. Rees oszacował<sup>33</sup> stosunek siły działania chlorpromazyzny do promazyzny na 1:3, natomiast Rey i wsp. obliczyli<sup>16</sup> stosunek ogólnej siły równy 1:2, co odzwierciedla przyjęte w dłuższej perspektywie umowne wartości.

Wczesne badania również prowadziły do wniosku, że promazyzna, nawet w dużych dawkach, była tolerowana lepiej niż chlorpromazyzna, charakteryzując się małym ryzykiem żółtaczki<sup>32</sup> oraz szczególnie małym ryzykiem EPS i niedociśnienia ortostatycznego.<sup>32,34,35</sup>

W najwcześniejszych badaniach, w których zakładano jednakową lub tylko nieznacznie mniejszą siłę działania

promazyny, lek wypadł niekorzystnie.<sup>36</sup> Promazyna była postrzegana jako lek „nijaki”, najbardziej odpowiedni dla osób charakteryzujących się szczególnie złą tolerancją, zwłaszcza w podeszłym wieku, a także, w małych dawkach, jako lek do jednorazowego lub krótkoterminowego stosowania w celach przeciwlękowych. Niezależnie od prawdziwości danych dotyczących względnej skuteczności przeciwpasychotycznej, mało prawdopodobne jest, aby ten pogląd się zmienił. Przy korzystnej ocenie tolerancji trzeba jednak pamiętać, że promazyna należy do grupy fenotiazyn, co oznacza, że u osób w podeszłym wieku może zwiększać prawdopodobieństwo incydentów mózgowo-naczyniowych.<sup>24</sup>

## LEWOMEPRMAZYNA (METOTRIMEPRAZYNA) (TAB. 2)

Jest to jedyny lek psychotropowy o dwóch oficjalnych nazwach, chociaż poza Stanami Zjednoczonymi preferowana jest ta pierwsza. Lewomepromazyna, opracowana przez ten sam zespół co chlorpromazyna, została wprowadzona w 1956 roku, jednak francuscy lekarze nie byli w stanie ustalić dokładnych wskazań do jej stosowania. Była zalecana w leczeniu stanów depresyjnych oraz u pacjentów w podeszłym wieku, a także w schizofrenii, szczególnie przebiegającej z niepokojem. To wskazanie odzwierciedlało sedatywne działanie leku. Lewomepromazyna zyskała również uwagę anestezyjologów jako przydatny lek do sedacji przedoperacyjnej, skuteczny w zwalczaniu nudności oraz bólu pooperacyjnego i innego rodzaju bólu. Dodatkowo przynosiła ulgę w skurczu oskrzeli.

W Wielkiej Brytanii zaczęły dominować zastosowania niepsychiatryczne (np. w chirurgii, leczeniu paliatywnym) i lewomepromazyna walczyła o znaczące miejsce na rynku psychiatrycznym. Nie jest to jednak lek, który nie budzi żadnego zainteresowania. Sedatywny profil działania czyni ją potencjalnie przydatną w intensywnej opiece psychiatrycznej. Lewomepromazyna od początku zyskała opinię preparatu do stosowania w lekoopornej schizofrenii,<sup>37</sup> której nigdy do końca się nie pozbyła.<sup>38</sup> (Pojęcie lekooporności zdefiniowano w wielośrodkowym amerykańskim badaniu dotyczącym klozapiny w 1988 roku.<sup>48</sup> To nowoczesne, standaryzowane i bardzo udoskonalone pojęcie nie powinno być uważane za równoznaczne z pojęciem lekooporności, którym posługiwano się w starszym piśmiennictwie.) Niejasne pozostaje, czy ten efekt jest niezależny od jej działania sedatywnego.

Lewomepromazyna charakteryzuje się szerokim profilem wiązania z receptorami (rycina), wykazując antagonistyczne działania wobec receptorów  $D_1$ - $D_4$ , 5-HT<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2</sub>, noradrenergicznych (jednocześnie, w przeciwieństwie do chlorpromazyny,  $\alpha_2$  i  $\alpha_1$ ), histaminowych H1 oraz muskarynowych M<sub>1</sub> i M<sub>2</sub>.<sup>39</sup> Klinicznie jest postrzegana jako lek o silniejszym działaniu sedatywnym od chlorpromazyny. Lewomepromazyna może charakteryzować się najsilniejszym działaniem sedatywnym ze wszystkich leków przeciwpasychotycznych, co może w tym przypadku wiązać się z siłą działania przeciwno-

radrenergicznego w przeciwieństwie do działania przeciwhistaminowego. Działanie antagonistyczne wobec receptorów noradrenergicznych może również być odpowiedzialne za skłonność do zmniejszania ciśnienia tętniczego, które to spadki mogą być znaczne. Skłonność do powodowania EPS może być mniejsza niż w przypadku chlorpromazyny, chociaż różnica nie jest uderzająca.<sup>38</sup>

Chociaż generalnie lewomepromazyna jest uważana za lek słaby, idealny sposób jej dawkowania w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych nigdy nie został jednoznacznie ustalony, a doświadczenia są niewielkie. Nie stwierdzono skuteczności leku w dawce 300 mg/24 h,<sup>40</sup> natomiast dawki 600 mg/24 h i większe wykazywały działanie przeciwpasychotyczne.<sup>37,38,41</sup> Może to sugerować równoważność siły działania z chlorpromazyną, jednak większość badań dotyczyła pacjentów zinstytucjonalizowanych cierpiących na ciężką lub lekooporną schizofrenię. Przeważnie przyjmuje się, że lewomepromazyna charakteryzuje się większą siłą działania niż chlorpromazyna,<sup>42</sup> przyjęte wartości mieszczą się w zakresie od dwukrotnie większej siły niż chlorpromazyna do wartości równoważnych.<sup>16,20,33</sup> Złożone dane szacunkowe<sup>16,20</sup> sugerują jednak, że przewaga siły działania może być niewielka (stosunek siły działania chlorpromazyny do siły działania lewomepromazyny w przeliczeniu na dawkę wynosi mniej więcej 100:80). Jest to zgodne z sugerowanymi wcześniej mniejszymi optymalnymi dawkami podtrzymującymi leku (50-100 mg/24 h).<sup>37</sup> Zalecana wcześniej przez British National Formulary (BNF) dawka 1 g/24 h jest bardziej zgodna z postrzeganiem równoważności i znajduje się niewątpliwie w wyższym zakresie dawek.<sup>43</sup>

Lewomepromazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku i innych osób, u których spadek ciśnienia tętniczego może mieć poważne następstwa, a także u osób ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa, ponieważ jest lekiem o większej toksyczności i ryzyku zgonu w przypadku przedawkowania w porównaniu z większością leków przeciwpasychotycznych.<sup>44</sup> Chociaż jest ona silnym inhibitorem układu enzymatycznego cytochromu P450 2D6 (CYP 2D6), nie wydaje się, aby było to przyczyną istotnych problemów przy jednoczesnym stosowaniu kilku leków przeciwpasychotycznych (np. rysperydonu<sup>45</sup>), ale może powodować istotne zaburzenia O-demetylacji kodeiny do morfiny, zmniejszając skuteczność leków przeciwbólowych zawierających kodeinę.<sup>46</sup> Możliwe również, że indukowanie układów enzymatycznych CYP1A2 i CYP3A3/4 leży u podstaw zmniejszenia stężenia klozapiny.<sup>47</sup>

Psychiatria w Wielkiej Brytanii prawdopodobnie nadmiernie zaniedbywała lewomepromazynę jako potencjalny środek do leczenia nasilonych, uporczywych zaburzeń zachowania lub stosowania w skojarzonym leczeniu nieswoistych objawów (np. lęku, bezsenności). Jej potencjał w terapii lekooporności, ściśle zdefiniowanej lub innej, wymaga dalszych badań, ale może to być wartościowy lek do rozważenia u tych pacjentów, u których wskutek niepowodzenia leczenia klozapiną pozostało niewiele opcji terapeutycznych.



Tabela 3. Starsze leki przeciwpyschotyczne do stosowania doustnego: piperydynowe pochodne fenotiazyny

Grupa	Rodzaj	Lek	Farmakologia kliniczna				Zalety	Wady	Sugerowane <sup>a</sup> dawkowanie
			Wiązanie z receptorami		Sklonność do powodowania działań niepożądanych				
			Sila działania (D <sub>2</sub> )	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe			
Fenotiazyny	Piperydyna	Perycjazyna	Średnia	Szeroki?	Umiarkowana	10-15	<p>Proponowany<sup>a</sup> (kliniczny) ekwiwalent w stosunku do 100 mg CPZ</p> <p>Duży margines bezpieczeństwa. Dobra ogólna tolerancja. Działanie sedatywne (przydatne właściwości przeciwlękowe). Stosunkowo nieznaną pacjentom. Pozytywnie oceniana na stronach pacjentów.</p>	<p>Stosowanie w dawkach podzielonych. Zbyt szybkie zwiększanie dawki lub stosowanie na żądanie może ujawnić skłonność do powodowania EPS.</p>	<p>Najlepsza w leczeniu skojartycznym (leku/pobudzenia). Dawkowanie 5 mg<sup>b</sup> dwa razy na dobę + 10 mg wieczorem plus monitorowanie (największa dawka wieczorem od początku leczenia przeważnie maskuje wczesne działania niepożądane, na które potem następuje habituacja). Stopniowe zwiększanie dawki (co 5-7 dni) o 10 mg dwa razy na dobę + 20 mg wieczorem (lek może być rozłożony w równych dawkach, w zależności od potrzeb pacjenta). W monoterapii: Dawka początkowa: 10 mg dwa razy na dobę + 20 mg wieczorem; zwiększanie co 7-10 dni. Dawka terapeutyczna: 60-80 mg, a następnie ocena. (BNF sugeruje, że wyższa granica, rzędu 300 mg/24 h, powinna być traktowana jak duża dawka, której stosowanie częściej będzie się wiązać z występowaniem działań niepożądanych, szczególnie akatyzją.</p>

BNF – British National Formulary; CPZ – chlorpromazyna. <sup>a</sup> Sugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce, zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora. <sup>b</sup> Niestety, tabletki po 5 mg wycofano kilka lat temu.**PERYCJAZYNA (TABELA 3)**

Perycjazyna również jest wywodzącą się z laboratoriów Rhone-Poulenc następczynią chlorpromazyny, opracowaną dekadę później, która zyskała, w dużej mierze post hoc, szerokie wskazania (panaceum), co wzbudziło sceptycyzm. Miała znajdować zastosowanie w „zaburzeniach charakteru”, „psychopatii”, stanach lękowych i zaburzeniach organicznych, a także w schizofrenii.<sup>49</sup> Prawdopodobny wspólny czynnik był związany z jej zaletami w sytuacjach (nie zaburzeniach), które charakteryzowały się nadmiernie aktywnym, konfrontacyjnym lub agresywnym zachowaniem. Przy tak słabo naszkicowanym profilu i pozostawaniu w cieniu „starszego rodzeństwa” nie dziwi, że perycjazyna zyskała nikłe miejsce w praktyce klinicznej i jest mało znana. Jeszcze rzadziej jest stosowana w Wielkiej Brytanii, gdzie wiedza o jej istnieniu pochodzi w dużej mierze z jednego sponsorowanego sympozjum.<sup>50</sup> Zdołała natomiast popularność w Skandynawii, Rosji i Japonii.

Szczegółowy, opracowany in vitro, profil wiązania perycjazyny z receptorami nie jest dostępny.<sup>51</sup> Uważa się, że lek charakteryzuje się o wiele silniejszym powinowactwem do receptorów α-adrenergicznych niż dopaminergicznych, co może skutkować efektem hipotensyjnym, szczególnie przy pierwszej ekspozycji. Perycjazyna powoduje również silne działania przeciwserotoninergiczne, których znaczenie kliniczne pozostaje niejasne. Profil tolerancji sugeruje działania przeciwocholinergiczne, a skłonność powodowania EPS jest prawdopodobnie podobna jak w przypadku chlorpromazyny, co sugeruje również silniejsze działanie wobec receptorów muskarynowych. Doniesienia dotyczące zaburzeń rytmu serca, chociaż rzadkie, mogą sugerować wpływ na kanały jonowe.

Brak zainteresowania perycjazyną znalazł odzwierciedlenie w tym, że nie można być pewnym, jakie jest jej optymalne dawkowanie do uzyskania działania przeciwpyschotycznego, jeszcze mniej wiadomo o jej względnej sile działania. Perycjazyna jest prawdopodobnie kilkukrotnie od chlorpromazyny silniejsza (4-20 razy) jako lek przeciwymiotny.<sup>49</sup> Inne, niepublikowane dane w piśmiennictwie z podobnego okresu, sugerują porównywalną skuteczność przeciwpyschotyczną perycjazyny w dawce 15 mg/24 h jak tiorydazyny w dawce 600 mg/24 h.<sup>52</sup> Natomiast Barker i Miller,<sup>53</sup> badając przewlekłą schizofrenię, uzyskali porównywalną skuteczność przy proporcji dawek 1:10 z tiorydazyną (w przybliżeniu 1:9 z chlorpromazyną). Interpretując te dane łącznie, Rey i wsp.<sup>16</sup> wyliczyli 5-10-krotnie większą siłę perycjazyny. Z drugiej strony BNF wydaje się traktować ją jak kolejną wersję chlorpromazyny, sugerując z grubsza podobne dawkowanie lub tylko nieznacznie większą siłę działania.<sup>43</sup>

Równoważność nie jest dominującym doświadczeniem klinicznym, co sugeruje, że w rzeczywistości perycjazyna jest 4-10 razy silniejszym lekiem przeciwpyschotycznym niż chlorpromazyna.<sup>16,17,20</sup> Biorąc pod uwagę skłonność do powodowania EPS, najlepiej byłoby przyjąć, że lek działa silniej (stosunek chlorpromazyny do perycjazyny pod względem dawki 10:1) w celu zminimalizowania ekspozycji.

Najbardziej uderzającą – i przydatną – cechą charakterystyczną perycjazy jest jej silne działanie na autonomiczny układ nerwowy i efekt sedatywny, bez wątplenia związany z ośrodkowym działaniem przeciwhistaminowym. Wydaje się, że perycjazy pod względem działania przeciwpsychotycznego jest kolejnym lekiem o nieproporcjonalnie silniejszym działaniu sedatywnym w porównaniu z chlorpromazyną. W długotrwałej monoterapii może to być wadą, natomiast w przypadku krótkotrwałego, doraźnego stosowania, a szczególnie w leczeniu skojarzonym (w zwalczaniu nieswoistych objawów), wartość praktyczna perycjazy może wykraczać poza jej obecne zastosowania. Wzmocnione działanie sedatywne może tłumaczyć, dlaczego jest uważana za skuteczniejszą w zwalczaniu agresji i wrogości niż chlorpromazyna<sup>54</sup> oraz dlaczego początkowe wskazania były tak mało precyzyjne. Może to również tłumaczyć zaskakująco korzystne opinie pacjentów o tym leku publikowane w internecie.<sup>55</sup>

Po wycofaniu tiorydazy, leku dobrze ocenianego przez chorych i lekarzy, z rynku europejskiego w 2002 roku perycjazy pozostała jedyną dostępną stosowaną doustnie, piperydynową pochodną fenotiazyny w Wielkiej Brytanii. Jest jednak dyskusyjne, czy problem związany z wydłużeniem odstępu QTc, pogrążyłby tiorydazę tak skutecznie, gdyby znane były profile bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w takim stopniu jak obecnie.<sup>24</sup> Tiorydazy i jej metabolity nadal budzą zainteresowanie jako potencjalnie tanie i bezpieczne leki przeciwgruźlicze i przeciwmalaryczne w biedniejszych krajach.<sup>56,57</sup>

#### PERFENAZYNA (TABELA 4)

Perfenazyne została wprowadzona w 1957 roku. Niezależnie od dostępności na międzynarodowym rynku preparatów doustnych, jest również dostępna w postaci depot (dekanian i enantan) w kilku krajach europejskich. Ostatnio zyskała na znaczeniu, po tym jak w badaniu CATIE wykorzystano ją jako standardowy lek porównawczy.<sup>1</sup>

Perfenazyne wykazuje aktywność wobec receptorów 5-HT<sub>2</sub> (rycina) i istotne działanie przeciw  $\alpha$ -adrenergiczne, co odpowiada za jej skłonność do obniżania ciśnienia tętniczego przy pierwszej ekspozycji, szczególnie przy podawaniu parenteralnym. Ten efekt jest opóźniony w porównaniu z większością innych leków przeciwpsychotycznych,<sup>58</sup> co sugeruje działanie metabolitu. Również właściwości przeciwhistaminowe leku są wystarczająco silne, aby powodować sedację. Niewielkie dawki (np. 2 mg) mogą powodować senność bez efektu hipotensyjnego, nawet przy podawaniu domięśniowym, co świadczy o szerszym marginesie bezpieczeństwa w porównaniu z chlorpromazyną.<sup>59</sup> Perfenazyne nie powoduje znaczącego działania przeciwcholinergicznego.<sup>60,61</sup> Chociaż powszechnie wiadomo, że w większych dawkach powoduje EPS, to przy dawkach od małych do umiarkowanych charakteryzuje się stosunkowo dobrą tolerancją w odniesieniu do EPS. Prawdopodobnie wiąże się to z tym, że najważniejszy metabolit, N-de-

alkilo-perfenazyne, która przy przewlekłym stosowaniu leku osiąga 1,5-2-krotnie większe stężenie w porównaniu z lekiem macierzystym, wykazuje niewielkie działanie przeciwmuskarynowe (wiąże się z receptorami M<sub>1</sub>).<sup>60</sup> Być może dlatego perfenazyne należy stosować od początku w niewielkich dawkach, aby umożliwić nagromadzenie się metabolitu, który może wywierać efekt zapobiegający EPS w miarę zwiększania dawek.

Chociaż często uważa się, że perfenazyne i haloperydol charakteryzują się porównywalną skutecznością,<sup>62</sup> to tę pierwszą najlepiej jest traktować jak lek o średniej sile działania. Na podstawie danych z badań na zwierzętach początkowo sugerowano,<sup>33</sup> że stosunek siły działania w przeliczeniu na dawki chlorpromazyny do perfenazyny wynosi 5 lub 6 do 1 (co obecnie wydaje się wartością nieoszacowaną, ponieważ pod względem klinicznym najlepiej jest przyjmować, że siła działania perfenazyny jest 10-15 razy większa niż chlorpromazyny (chlorpromazyna:perfenazyne – 100:8 mg), jak szacowano na początku.<sup>63</sup> Wytyczne BNF odzwierciedlają to drugie podejście, zalecając górną granicę dawki dobowej wysokości 24 mg,<sup>43</sup> chociaż może to oznaczać nadmierną ostrożność. W Stanach Zjednoczonych zwykle względną siłę działania w przeliczeniu na dawki, w porównaniu z chlorpromazyną, szacuje się na 10:1-9:1,<sup>14</sup> co pozostaje zgodne z zaleceniami w badaniu CATIE, gdzie dopuszczano stosowanie perfenazyny w dawce maksymalnej wysokości 32 mg/24 h.<sup>1</sup> Aktualne opinie specjalistów skłaniają się w stronę węższego zakresu dawek (24 mg).<sup>20</sup>

Perfenazyne charakteryzuje się raczej słabymi właściwościami farmakokinetycznymi, w szczególności niewielką biodostępnością,<sup>64</sup> co prawdopodobnie odzwierciedla efekt pierwszego przejścia. Cecha ta, w połączeniu ze średnim okresem półtrwania wynoszącym 8-12 godzin, oznacza, że lek najlepiej stosować trzy razy na dobę, chociaż ze względów praktycznych przeważnie stosuje się go dwa razy na dobę. W przypadku złej reakcji przed zmianą leku należy jednak rozważyć zwiększenie częstości dawkowania. W przypadku niewielkiego odsetka chorych cechujących się wolnym metabolizmem okres półtrwania wydłuża się do 20 godzin. U osób, które doświadczają zbyt nasilonych działań niepożądanych, szczególnie sedacji, korzystniejsze może być zmniejszenie częstości dawkowania niż zmniejszenie dawki.

Podobnie jak wiele innych leków psychotropowych, perfenazyne jest metabolizowana przede wszystkim przez układ cytochromu CYP2D6. Układ ten jest oporny na indukcję, natomiast podatny na hamowanie. Silnym inhibitorem izoenzymów CYP2D6 jest paroksetyna. Po dołączeniu leku przeciwpsychotycznego do paroksetyny stosowanej w stałej dawce opisywano gwałtowne zwiększenie stężenia perfenazyny we krwi (2-13 razy), co prowadziło do istotnego klinicznie pogorszenia tolerancji (sedacja, EPS, zaburzenia psychomotoryczne, zaburzenia pamięci).<sup>65</sup> Ten typ interakcji farmakokinetycznych prawdopodobnie może być istotny w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych metabolizowanych w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6 przy łączeniu z sil-

Tabela 4. Starsze leki przeciwpyschotyczne do stosowania doustnego: piperazynowe pochodne fenotiazyny

Grupa	Rodzaj	Lek	Farmakologia kliniczna		Proponowany <sup>a</sup> (kliniczny) ekwiwalent w stosunku do 100 mg CPZ	Zalety	Wady	Sugerowane <sup>a</sup> dawkowanie	
			Wiązanie z receptorami	Słaboność do powodowania działań niepożądanych					
			Sila działania (D <sub>2</sub> )	Zakres wiązania					
Fenotiazyny	Piperazyne	Perfenazyne	Średnia	Umiaarkowane wady	Umiaarkowana	6-8	Stosowana od dawna. Duży margines bezpieczeństwa. Poznana lepiej dzięki wykorzystaniu jako lek porównawczy w badaniu CATIE.	Krótki czas półtrwania (8-12 godzin); najlepiej stosować trzy razy na dobę. Sila działania i tolerancja powodują, że EPS często pozostają niezauważone.	Dawka początkowa: 4 mg 2x/24 h przez 5-7 dni; następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany, 4 mg + 8 mg wieczorem. Dawkę można zwiększać następnie o 4 mg co 5-7 dni. Dawka terapeutyczna: 24 mg (8 + 16) w większości przypadków. W przypadku złej reakcji dawkę można zwiększyć do 32 mg (12 + 20 lub 8 + 8 + 16), ale najpierw trzeba pomyśleć o zwiększeniu częstotści dawkowania.
		Trifluoperazyne	Duża	Wąski	Niewielka	5 (dokładne wartości są niejasne, ale prawdopodobnie mniejsze niż wcześniejszej sądzono: 2-3?)	Stosowana od dawna. Iania. Duży margines bezpieczeństwa. Stosunkowo słabe działanie sedatywne przy wyraźnym działaniu przeciwiępkowym.	Może działać silniej niż wynika z tradycyjnego stosowania, co wiąże się ze stosowaniem zbyt dużych dawek. Stosunkowo duża słaboność powodowania EPS.	Najbardziej nadaje się dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie (tzn. niewymagających doraznej pomocy/intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych ze względu na niewielkie nasilenie/niewielkie ryzyko zaburzeń zachowania). Dawka początkowa: 2 mg/24 h (jeżeli pozwala na to sytuacja kliniczna) lub dwa razy na dobę. Utrzymać przez 5-7 dni. Przejść na dawkowanie raz na dobę, stopniowo zwiększając dawkę (co 5-7 dni). Dawka terapeutyczna: tradycyjnie uważa się, że w pełni wystarczająca będzie dawka 20/30 mg/24 h. Rozważ utrzymanie dawki rzędu 10-15 mg i monitorowanie. Przy dawkach większych niż 5-6 mg/24 h rozważ profilaktyczne stosowanie leków przeciwoholinergicznyc. BNF nie precyzuje górnej granicy zalecanej dawki w leczeniu schizofrenii, ale dawki > 30 mg wymagają weryfikacji.

Tabela 4. (cd.) Starsze leki przeciwpsychotyczne do stosowania doustnego: piperazyne pochodne fenotiazyny

Grupa	Rodzaj	Farmakologia kliniczna				Zalety	Wady	Sugerowane <sup>a</sup> dawkowanie
		Wiązanie z receptorami		Skłonność do powodowania działań niepożądanych				
		Sila działania (D <sub>2</sub> )	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe			
	Prochlorperazyne	Średnia	Umiar-kowana	Umiar-kowana	15-20	Duży margines bezpieczeństwa. Często stosowanie w celach innych niż psychiatryczne sugeruje bardzo dobrą ogólną tolerancję.	Niestabilna farmakokinetyka z dużym efektem pierwszego przejścia, co skutkuje bardzo niewielką biodostępnością. Okres półtrwania po podaniu pojedynczej dawki jest krótki (4-6 h), ale kumulacja przy wielokrotnym podawaniu (czas półtrwania po 14 dniach – 18 h) umożliwia podawanie 2x na dobę, ale więcej niż raz na dobę.	Nie ma dużych dowodów ze stosowaniem w charakterze leku przeciwpsychotycznego, jednak historyczne dowody na jej skuteczność są przekonujące. Można rozważyć jako lek trzeciego rzutu lub do stosowania w leczeniu skojarzonym (przede wszystkim w zwalczaniu uwarunkowanych lękiem nudności/zawrotów głowy itp.). Dawka początkowa: 12,5 mg 2x/24 h przez 5-7 dni. Następnie, w przypadku dobrej tolerancji, dawkę należy zwiększać o 12,5 mg co 5-7 dni. Dawka terapeutyczna: niejasna. Dowody przemawiają za tym, że lek działa skutecznie w dawkach 60 mg/24 h (tzn. mniejszych niż 75-100 mg, sugerowanych przez BNF). W przypadku słabej reakcji należy rozważyć zwiększenie częstotliwości dawkowania.

BNF – British National Formulary; CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; CPZ – chlorpromazyna; EPS – objawy pozapiramidowe.

<sup>a</sup> Sugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce, zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora.

nym inhibitorem tego układu. Z drugiej strony perfenazyna sama w sobie jest słabym inhibitorem tego układu, od którego zależy także metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Jednoczesne stosowanie perfenazyny i leków trójpierścieniowych wiąże się ze zwiększeniem stężenia tych drugich do 70%.<sup>66</sup> Fakt ten wykorzystuje się w preparatach złożonych (np. amitryptylina w triptafenie), chociaż niepewność co do tego, czy nawet wtedy będzie można osiągnąć wystarczające stężenia leków przeciwdepresyjnych, doprowadziła do zmniejszenia ich stosowania.

#### TRIFLUOPERAZYNA (TABELA 4)

Trifluoperazyna była w przeszłości szeroko stosowana w Wielkiej Brytanii, przynajmniej w niewielkich dawkach jako lek przeciwłękowy lub w połączeniach (np. z inhibitorem monoaminooksydazy, tranlycyprominą, preparatem Parstelin) w charakterze leku przeciwdepresyjnego. (Trzeba pamiętać, że w czasie prowadzenia tych wcześniejszych badań w diagnostyce psychiatrycznej nie posługiwano się zoperacjonalizowanymi, wystandaryzowanymi kryteriami, dlatego nie można zakładać, że autorzy posługujący się terminami „przeciwłękowy” i „przeciwdepresyjny” mieli na myśli te same pojęcia, jakie są powszechnie akceptowane dzisiaj.) Nadal jest stosowana w wielu krajach i pozostaje ważnym obiektem badań, ponieważ od dawna znane było jej działanie hamujące kalmodulinę, a zmiany konformacji białka, jakie powoduje, są do pewnego stopnia opisane.<sup>67</sup>

Trifluoperazyna charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów  $D_2$ , natomiast niewielkim do receptorów  $D_1$  i serotonergicznymi, a także stosunkowo słabym działaniem na receptory adrenergiczne  $\alpha_1$  (ale nie  $\alpha_2$ ).<sup>68</sup> Cechuje się niewielką aktywnością wobec innych receptorów (rycina). Można w związku z tym spodziewać się braku wpływu na ciśnienie tętnicze i bardzo dobrej ogólnej tolerancji, co potwierdzono we wczesnych badaniach na zdrowych ochotnikach.<sup>69</sup> Siła działania trifluoperazyny, w połączeniu z niewielką wewnętrzną aktywnością przeciwmuskarynową, powoduje jednak, że potencjał powodowania EPS jest znaczny. Mimo słabego działania przeciwocholinergicznego *in vitro*, stosowanie leku może wiązać się z takimi objawami, jak suchość w ustach czy nieostre widzenie,<sup>70</sup> zazwyczaj przypisywanymi antagonizmowi wobec receptorów muskarynowych. Może to odzwierciedlać wąskie rozumienie genetyki tych objawów lub w większym stopniu aktywność metabolitów niż leku macierzystego.

Chociaż trifluoperazyna może działać sedatywnie,<sup>70</sup> szczególnie w dużych dawkach, doświadczenia kliniczne sugerują, że, zgodnie z jej profilem wiązania receptorowego, jest jednym z najslabiej działających sedatywnie leków przeciwpsychotycznych. Początkowo dużo obiecywano sobie po jej właściwościach „przebudzających”, szczególnie u przewlekle chorych przebywających na stałe w różnych instytucjach,<sup>71</sup> a z badań zdrowych ochotników wnioskowano o poprawie funkcji psychomotorycznych i szybkości wykonywania zadań (efekt do

pewnego stopnia zależny od dawki).<sup>63</sup> Niezależnie od możliwości presynaptycznego działania dopaminergicznego (na autореceptory) znane działania farmakologiczne nie stwarzają jasnej podstawy dla takich działań, o których ostatnio się nie wspomina. Wyniki testów psychomotorycznych mogą odzwierciedlać słabo nasilone objawy parkinsonowskie, a osoby z parkinsonizmem mogą paradoksalnie lepiej wykonywać zadania związane z wymuszonym wyborem. Trifluoperazyna, jako pierwszy niesedatywny lek przeciwpsychotyczny, może, w przeciwieństwie do innych fenotiazyn, nadal być traktowana jako lek „przebudzający”.

Wyniki wczesnych badań klinicznych sugerują, że trifluoperazyna może być lekiem o sile działania od umiarkowanej do dużej, który skuteczność terapeutyczną najczęściej osiąga w zakresie dawek 5-30 mg/24 h,<sup>72-75</sup> chociaż przy przewlekłym leczeniu wykazano również skuteczność dawek poniżej 10 mg/24 h.<sup>74</sup> W Stanach Zjednoczonych najczęściej jest traktowana jako lek o średniej sile działania,<sup>15</sup> natomiast w Wielkiej Brytanii przeważnie przyjmuje się,<sup>29</sup> że względny stosunek siły działania chlorpromazyny do trifluoperazyny w przeliczeniu na dawkę wynosi 20:1. Ponieważ jest to jednak lek stosunkowo pozbawiony wpływu na układ autonomiczny, co często może być przyczyną szybkiego, potencjalnie niepotrzebnego zwiększania dawki, rzeczywista względna siła działania może wynosić 30:1,<sup>16,20</sup> co jest w większym stopniu zgodne z wyliczoną dawką skuteczną, mieszczącą się w zakresie 10-15 mg/24 h.<sup>21</sup> Co niezwykle, BNF nie wyznacza górnego zakresu dawki trifluoperazyny w schizofrenii,<sup>43</sup> jednak dowody sugerują, że dawki powyżej 15-20 mg/24 h powinny być uważane za duże.

Biorąc pod uwagę, że lek był tak szeroko stosowany przez ponad pół wieku, zaskakujące jest, jak niewiele wiemy o jego farmakokinetyce. Tym, co wiadomo na pewno, jest ogromna zmienność metabolizmu u różnych osób, przy zastosowaniu jednorazowym i wielokrotnym podawaniu.<sup>76,77</sup> Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki,<sup>76</sup> co sugeruje, że ledwo nadaje się do stosowania raz na dobę, chociaż okres półtrwania może ulegać wydłużeniu (nawet do 30 godzin) przy regularnym stosowaniu. Być może dlatego w Wielkiej Brytanii wycofano niestety wcześniej popularną postać o zmodyfikowanym uwalnianiu („spansula”). Przy stosowaniu preparatów standardowych należałoby zachować ostrożność polegającą na stosowaniu leku dwa razy na dobę.

#### PROCHLORPROMAZYNA

W Wielkiej Brytanii prochlorpromazyna nigdy nie została doceniona jako lek przeciwpsychotyczny, mimo że pod względem budowy jest bardzo podobna do trifluoperazyny (posiada w pozycji  $R_1$  pochodną chlorowcową zamiast trifluorometylowej). Nawet zespół, który stworzył ten lek, był bardziej zainteresowany jej o wiele silniejszym w porównaniu z chlorpromazyną działaniem przeciwwymiotnym oraz zastosowaniem w leczeniu migreny i zawrotów głowy,<sup>33</sup> tzn. działaniami, które zdecydowały o jej utrzymaniu się na rynku.



Na początku prochlorperazyna została entuzjastycznie przyjęta przez psychiatrów. W dawnym piśmiennictwie wielokrotnie wracano do kwestii, że chlorpromazyna powoduje korzystne, głównie nieswoiste, zmiany zachowania, natomiast prochlorperazyna wywiera większy korzystny wpływ na osiowe objawy choroby, w tym zaburzenia myślenia<sup>78,79</sup> i emocje.<sup>80</sup> Te obserwacje prawdopodobnie odzwierciedlały po prostu konserwatywny sposób dawkowania chlorpromazyny w tamtym okresie, szczególnie w Wielkiej Brytanii, a nie jej odmienną skuteczność. Dawno zauważono również, że prochlorperazyna charakteryzuje się większą skłonnością do powodowania EPS w porównaniu z chlorpromazyną<sup>81</sup> co właściwie pozostawało zgodne z dominującym poglądem, że EPS są nieodłącznym elementem „działania przeciwpsychotycznego” i w związku z tym oznaką większej skuteczności!

Prochlorperazyna działa na receptory dopaminergiczne, muskarynowe i  $\alpha$ -adrenergiczne, co jest widoczne po podaniu pojedynczej dawki i prawdopodobnie odzwierciedla profil leku macierzystego. Natomiast działania przeciwhistaminowe ujawniają się głównie przy wielokrotnym podawaniu, co sugeruje działanie metabolitu.<sup>83</sup> Związany z tym brak działania sedatywnego po podaniu pojedynczej dawki leku niewątpliwie ułatwił jego zarejestrowanie jako dostępnego bez recepty środka do zwalczania nudności i wymiotów. *In vitro* prochlorperazyna działa również na różne podtypy receptorów 5-HT<sub>2</sub>, w tym 5-HT<sub>2A</sub>,<sup>84</sup> chociaż o dziwo jest to jedyny lek przeciwpsychotyczny, który nigdy nie zyskał określenia „atypowy”.

Podstawienie w pozycji R<sub>1</sub> w przypadku prochlorperazyny może wskazywać na mniejszą siłę działania w porównaniu z jej bliską pochodną piperazynową, trifluoperazyną, co potwierdzają doświadczenia kliniczne, jednak dodatkowym czynnikiem (niezależnie od ograniczonych zastosowań), który powoduje, że trudno jest ustalić dawki równoważne, jest niekorzystna farmakokinetyka tego leku. Prochlorperazyna ulega dużemu efektowi pierwszego przejścia i jest w znacznym stopniu eliminowana, skutkiem czego jej biodostępność wynosi zaledwie 12,5%,<sup>83</sup> jeszcze mniej niż zakłada się w przypadku bardzo lipofilnych fenotiazyn. Może to tłumaczyć, dlaczego dotychczas traktowano ją jako lek o sile działania od pośredniej do słabej (co jest rzadkie w przypadku pochodnych piperazyny).

We wczesnym piśmiennictwie sugerowano, że stosunek siły działania w przeliczeniu na dawkę chlorpromazyny do prochlorperazyny wynosi między 2:180 a 5:1,<sup>79</sup> natomiast Wyatt<sup>15</sup> względną siłę działania wyliczył mniej więcej na 7:1, a inni autorzy sugerowali stosunek 4:1 i 7:1 w górnym zakresie dawek.<sup>15</sup> Z drugiej strony Wilson i wsp. stwierdzili,<sup>78</sup> że pacjenci reagovali lepiej na dawki 30 niż 90 mg/24 h, co jest zgodne z założeniem o większej sile działania (14:1), które przyjęto niedawno, chociaż sytuację utrudnia fakt, że lek jest rzadko stosowany przez ekspertów.<sup>19</sup>

Zgodnie z sugestią, że lek może być skuteczny w dawkach mniejszych niż 75-100 mg/24 h, zalecanych przez BNF,<sup>42</sup> te

niejasne wartości dawek i pół wieku zaniedbania powodują, że mało prawdopodobne jest, aby prochlorperazyna znalazła obecnie miejsce na rynku, skoro nie udało się to wcześniej. Interesujące byłoby jednak przekonanie się, jak ta ogólnie dobrze tolerowana substancja sprawdziłaby się jako stosowany w niewielkich dawkach lek przeciwpsychotyczny w postaci preparatów wchłaniających się w jamie ustnej (np. Buccastem), które unikają efektu pierwszego przejścia i umożliwiają osiągnięcie dwukrotnie większych stężeń we krwi w porównaniu z preparatami doustnymi.<sup>85</sup>

### Pozostałe leki z tej grupy

W drugim artykule zostaną omówione leki z pozostałych grup i problemy związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji.<sup>24</sup>

From the *Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 323–336. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

### Piśmiennictwo

- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353: 1209-23.
- Owens DGC (2008) How CATIE brought us back to Kansas: a critical reevaluation of the concept of atypical antipsychotics and their place in the treatment of schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 14: 17-28.
- Naber D, Lambert M (2009) The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 23: 649-59.
- Jones PB, Barnes T, Davis L, et al (2006) Randomised controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 63: 1079-87.
- Kahn R, Fleischhacker WW, Boter H, et al (2008) The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Lancet* 371: 1085-97.
- Fischer-Barmicol D, Lanquillon S, Haen E, et al (2008) Typical and atypical antipsychotics - the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs and Psychiatry' (AGATIE). *Neuropsychobiology* 57: 80-7.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *American Journal of Psychiatry* 165: 1420-31.
- Leucht S, Kissling W, Davis JM (2009) Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychological Medicine* 39: 1591-602.
- Owens DGC (1999) *A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge University Press.
- Ellenbroek BA (1993) Treatment of schizophrenia: a clinical and preclinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacology and Therapeutics* 57: 1-78.
- Bobon J, Bobon D, Pinchard A, et al (1972) A comparative physiognomy of neuroleptics: a collaborative clinical report. *Acta Psychiatrica Belgica* 72: 542-54.
- Fischer-Cornelsson K, Ferner U, Steiner H (1974) Multifokale Psychopharmakaprüfung [Multi-hospital trial]. *Arzneimittelforschung* 24: 1706-24.
- Healy D (1996) *The Psychopharmacologists*. Chapman and Hall.
- Davis JM (1976) Comparative doses and costs of antipsychotic medication. *Archives of General Psychiatry* 33: 858-61.
- Wyatt RJ (1976) Biochemistry and schizophrenia (part IV): the neuroleptics - their mechanisms of action: a review of biochemical literature. *Psychopharmacology Bulletin* 12: 5-50.
- Rey MJ, Schulz P, Costa C, et al (1989) Guidelines for the dosage of neuroleptics. 1: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *International Clinical Psychopharmacology* 4: 95-104.
- Atkins M, Burgess A, Bottomley C, et al (1997) Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin* 21: 224-6.

18. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al (2003) Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (suppl 12): 5-19.
19. Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 663-7.
20. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry* 167: 686-93.
21. Davis JM, Chen N (2004) Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24: 192-208.
22. Baldessarini RJ, Katz B, Cotton P (1984) Dissimilar dosing with highpotency and low-potency neuroleptics. *American Journal of Psychiatry* 141: 748-52.
23. Dewan MJ, Koss M (1995) The clinical impact of reported variance in potency of antipsychotic agents. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91: 229-32.
24. Owens DGC (2012) Meet the relatives: an reintroduction to the clinical pharmacology of 'typical' antipsychotics (Part 2). *Advances in Psychiatric Treatment* 18: 337-50.
25. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, et al (1999) Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *European Journal of Pharmacology* 368: 277-83.
26. Motohashi N, Kawase M, Satoh K, et al (2006) Cytotoxic potential of phenothiazines. *Current Drug Targets* 7: 1055-66.
27. Sudeshna G, Parimal K (2010) Multiple non-psychiatric effects of phenothiazines: a review. *European Journal of Pharmacology* 648: 6-14.
28. Motohashi N (1991) Phenothiazines and calmodulin (review). *Anticancer Research* 11: 1125-64.
29. Owens DGC (2010) Clinical psychopharmacology. In *Companion to Psychiatric Studies* (8th edn) (eds EC Johnstone, DGC Owens, SM Lawrie, et al): 227-94. Churchill Livingstone.
30. Swazey JP (1974) *Chlorpromazine in Psychiatry: A Study of Therapeutic Innovation*. MIT Press.
31. Fleming BG, Spencer AM, Whitelaw EM (1959) A controlled comparative investigation of the effects of promazine, chlorpromazine, and a placebo in chronic psychosis. *Journal of Mental Science* 105: 349-58.
32. Azima H, Durost H (1957) Comparison of the effects of promazine and chlorpromazine in mental syndromes. *Canadian Medical Association Journal* 77: 671-5.
33. Rees L (1960) Chlorpromazine and allied phenothiazine derivatives. *BMJ* 2: 522-5.
34. Frain MK (1957) Promazine treatment of chronic psychoses in 100 hospitalised patients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 125: 529-33.
35. Simpson RW, Jesson JG (1958) The effects of promazine ('Sparine') in chronic schizophrenia. *Journal of Mental Science* 104: 1199-202.
36. Mangun CW, Webb WW (1956) Promazine hydrochloride in the treatment of chronic catatonic schizophrenics. *Journal of Nervous and Mental Disease* 123: 553-6.
37. Payne P, Verinder D (1960) Levomepromazine in the treatment of neuroleptic resistant psychotics. *Journal of Mental Science* 106: 1429-31.
38. Lal S, Thavundayil JX, Nair NP, et al (2006) Levomepromazine versus chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind randomized study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 31: 271-9.
39. Lal S, Nair NP, Cecyre D, et al (1993) Levomepromazine receptor binding profile in human brain: implications for treatment resistant schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87: 380-3.
40. Milne HB, Fowler DB (1960) A clinical trial of Largactil (chlorpromazine), Stemetil (prochlorperazine) and Veractil (methotrimeprazine). *Journal of Mental Science* 106: 1105-10.
41. Lal S, Nair NP (1992) Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 85: 243-5.
42. Ban TA (1971) Drug treatment in schizophrenia. *Canadian Psychiatric Association Journal* 16: 473-84.
43. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society (2012) *British National Formulary* (63 March). BMJ Group & Pharmaceutical Press.
44. Schreiner D, Frey R, Stimpfl T, et al (2001) Different fatal toxicity of neuroleptics identified at autopsy. *European Neuropsychopharmacology* 11: 117-24.
45. Yoshimura R, Shinkai K, Kakiyama S, et al (2005) Little effect of low dosage of levomepromazine on plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry* 38: 98-100.
46. Vevelstad M, Pettersen S, Tallaksen C, et al (2009) O-demethylation of codeine to morphine is inhibited by low-dose levomepromazine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 65: 795-801.
47. Bugamelli F, Mandrioli R, Kenndler E, et al (2007) Possible levomepromazine-clozapine interaction: two case reports. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 567-70.
48. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 45: 789-96.
49. Anonymous (1967) Today's drugs: pericyazine. *BMJ* 1: 352-53.
50. Jenner FA, Hays P, Flynn P (eds) (1965) *Proceedings of the Leeds Symposium on Behavioural Disorders*. May and Baker.
51. Fleming FF, Yao L, Ravikumar PC, et al (2010) Nitrile-containing pharmaceuticals: efficacious roles of the nitrile pharmacophore. *Journal of Medicinal Chemistry* 53: 7902-17.
52. Heller GC, Mather MD (1965) [Untitled]. In *Proceedings of the Leeds Symposium on Behavioural Disorders* 25-27 March 1965 (eds FA Jenner, P Hays): 80. May & Baker.
53. Barker JC, Miller M (1969) A double blind comparative trial of pericyazine and thioridazine in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 115: 169-72.
54. Becker RE (1981) Propericiazine: effectiveness against hostility and aggression as compared to chlorpromazine. *Current Therapeutic Research* 29: 925-8.
55. Matar HE, Almerie MQ, Makhoul S, et al (2008) Pericyazine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 4: CD007479 (doi: 10.1002/14651858.CD007479).
56. Amaral L, Viveiros M, Kristiansen JE (2001) Phenothiazines: potential alternatives for the management of antibiotic resistant infections of tuberculosis and malaria in developing countries. *Tropical Medicine and International Health* 6: 1016-22.
57. Thanacoody HKR (2007) Thioridazine: resurrection as an antimicrobial agent? *British Journal of Clinical Pharmacology* 64: 566-74.
58. Bhargava KP, Chandra OM (1964) Tranquillizing and hypotensive activities of twelve phenothiazines. *British Journal of Pharmacology* 22: 154-61.
59. Musey VC, Preedy JR, Musey PI, et al (1986) Prolactin and blood pressure responses to perphenazine in human subjects: comparison of the oral and intramuscular routes. *American Journal of the Medical Sciences* 291: 380-5.
60. Sweet RA, Pollock BG, Mulsant BH, et al (2000) Pharmacologic profile of perphenazine's metabolites. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20: 181-7.
61. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al (2008) Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatric Society* 56: 1333-41.
62. Hartung B, Wada M, Laux G, et al (2005) Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 1: CD003443 (doi: 10.1002/14651858.CD003443.pub2).
63. DiMascio A, Havens LL, Klerman GL (1963a) The psychopharmacology of phenothiazine compounds: a comparative study of the effects of chlorpromazine, promethazine, trifluoperazine and perphenazine in normal males. I: Introduction, aims and methods. *Journal of Nervous and Mental Disease* 136: 15-28.
64. Hansen CE, Christensen TR, Elley J, et al (1976) Clinical pharmacokinetic studies of perphenazine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 3: 915-23.
65. Ozdemir V, Naranjo CA, Herrmann N, et al (1997) Paroxetine potentiates the central nervous system side-effects of perphenazine: contribution of cytochrome P450 2D6 inhibition in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 62: 334-47.
66. Linnoila M, George L, Guthrie S (1982) Interaction between antidepressants and perphenazine in psychiatric inpatients. *American Journal of Psychiatry* 139: 1329-31.
67. Feldkamp MD, O'Donnell SE, Yu L, et al (2010) Allosteric effects of the antipsychotic drug trifluoperazine on the energetics of calcium binding by calmodulin. *Proteins* 78: 2265-82.
68. Huerta-Bahena J, Villalobos-Molina R, Garcia-Sainz JA (1983) Trifluoperazine and chlorpromazine antagonise alpha-1 but not alpha-2 adrenergic effects. *Molecular Pharmacology* 23: 67-70.
69. DiMascio A, Havens LL, Klerman GL (1963b) The psychopharmacology of phenothiazine compounds: a comparative study of the effects of chlorpromazine, promethazine, trifluoperazine and perphenazine in normal males. II. Results and discussion. *Journal of Nervous and Mental Disease* 136: 168-86.
70. Marques LDO, Soares B, Silva de Lima M (2004) Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 1: CD003545 (doi: 10.1002/14651858.CD003545.pub2).
71. Gwynne PH, Hundziak M, Kavitschitsch J, et al (1962) Efficacy of trifluoperazine on withdrawal in chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 134: 451-5.
72. Madgwick JRA, McNeill DLM, Driver M, et al (1958) Stelazine (trifluoperazine): a preliminary report on a clinical trial. *Journal of Mental Science* 104: 1195-8.
73. Macdonald R, Watts TPS (1959) Trifluoperazine dihydrochloride ('Stelazine') in paranoid schizophrenia. *BMJ* 1: 549-50.
74. Payne P (1959) Trifluoperazine in treatment of the acutely ill psychotic: a preliminary report. *Canadian Medical Association Journal* 81: 42-3.
75. Sarwer-Foner GJ, Koranyi EK, Mackay J, et al (1959) Clinical investigation of trifluoperazine (Stelazine) in open psychiatric settings. *Canadian Medical Association Journal* 81: 717-23.
76. Midha KK, Korchinski ED, Verbeeck RK, et al (1983) Kinetics of oral trifluoperazine disposition in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 15: 380-2.
77. Midha KK, Hawes EM, Hubbard JW, et al (1988) A pharmacokinetic study of trifluoperazine in two ethnic populations. *Psychopharmacology* 95: 333-8.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 39