

Poznaj rodzinę: przypomnienie farmakologii klinicznej typowych leków przeciwpsychotycznych (część 2)

David Cunningham Owens

Advances in psychiatric treatment (2012), vol. 18, 337-350

Drugi z artykułów dotyczących typowych (pierwszej generacji) leków przeciwpsychotycznych omawia leki należące do innych grup niż pochodne fenotiazyny: pochodne tioksantenu (flupentyksol i zuklopentyksol), pochodne butyrofenonu/difenylobutylopiperydyny (w tym były lider na światowym rynku – haloperydol, a także pimozyd) oraz sulpiryd – od wielu lat jedyna pochodna benzamidowa dostępna w Wielkiej Brytanii. Omówiono ponadto kilka problemów związanych z tolerancją, przypisywanych swoiście lub częściej starszym lekom przeciwpsychotycznym.

Jest to drugi z dwóch artykułów, w których dokonano przeglądu leków przeciwpsychotycznych często określanymi jako „pierwszej generacji”, „tradycyjne” lub „typowe”, a praktycznie – leków wprowadzonych na rynek przed 1993 rokiem. Pierwszy artykuł dotyczył pochodnych fenotiazyny.¹ W tym artykule omówiono pochodne tioksantenu, butyrofenonu (oraz blisko z nimi związane pochodne difenylobutylopiperydyny), a także pochodne benzamidowe, dostępne w Wielkiej Brytanii w postaci preparatów doustnych. Ponieważ indywidualna ocena stosunku ryzyka do korzyści ma znaczenie w maksymalizacji wyborów terapeutycznych, w artykule omówiono także problemy związane z bezpieczeństwem i tolerancją, występujące lub opisywane częściej przy stosowaniu starszych leków.

Tioksanteny

Tioksanteny zsyntetyzowano w 1958 roku w Danii. Pod względem budowy są tylko nieznacznie modyfikacją cząsteczki fenotiazyny. Podstawienie węgla azotem w pozycji 10 oznacza, że cząsteczki charakteryzują się stereoizomerią, tzn. podstawienie R₂ może powodować powstawanie postaci będących lustrzanymi odbiciami. Ma to istotne konsekwencje farmakologiczne ponieważ tylko jeden izomer (cis lub Z; system cis/trans, za pomocą którego określano początkowo te izomery,²

nie jest wystarczający do opisu podstawników w bocznym łańcuchu w przypadku związków z więcej niż dwoma podstawnikami w podwójnym łańcuchu. W przypadku złożonych związków organicznych, takich jak leki przeciwpsychotyczne, przyjęto system Z/E) jest skutecznym antagonistą receptora dopaminowego D₂. Pierwsza pochodna tioksantenu, chloroprotysen, chociaż szeroko stosowany w różnych państwach, nie był dostępny w Wielkiej Brytanii.

FLUPENTYKSOL (TABELA 1)

Flupentyksol jest tioksantenową pochodną fenotiazyny. Choć w Wielkiej Brytanii był stosowany przede wszystkim w postaci depot (dekanonian flupentyksolu), jest dostępny również (w postaci dwuchlorowodoru) w formie tabletek, tradycyjnie popularnych wśród lekarzy pierwszego kontaktu.

Flupentyksol (razem z flufenazyną) zalicza się do najsilniejszych leków przeciwpsychotycznych, co wraz ze stosunkowo łagodnym profilem działań niepożądanych powoduje, że należy do grupy leków, w przypadku których może dochodzić do niepotrzebnej eskalacji dawek. Dlatego informacje dotyczące najmniejszej skutecznej dawki i rzeczywistych równoważników dawek są trudne do oceny. Przeważnie przyjmuje się, że lek działa mniej więcej 50-krotnie silniej niż chlorpromazyna,^{3,4} w rzeczywistości może być to nawet 100 razy.⁵ Z pewnością,

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: Professor 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.

Tabela 1. Inne niż fenotiazyny starsze leki przeciwpsychotyczne do stosowania doustnego: tioksanteny

Farmakologia kliniczna						
Grupa	Lek	Wiązanie z receptorami		Proponowany ^a (kliniczny) ekwiwalent w stosunku do 100 mg CPZ	Wady	
		Siła działania (D ₂)	Zakres wiązania			
Tioksanteny	Flupentylksol	Bardzo duża (jeden z najsilniejszych spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych)	Wąski	1,5-2 W związku z tym, że jest to lek o ultradługiej sile działania przeważnie przyjmuje się mniejszy zakres dawkowania wynikający z interpretacji dawek równoważnych	Zalety Stosowany od dawna, szczególnie w podstawowej opiece zdrowotnej. Duży margines bezpieczeństwa. Dane (skąpe) sugerują, że lek może być stosowany raz na dobę: okres półtrwania wynosi 35 godzin. Wyraźne działanie przeciwdepresyjne, przynajmniej w depresji o nasileniu od łagodnej do umiarkowanej	Sugerowane dawkowanie W psychozie: Dawka początkowa: 3 mg/24 h przez 5-7 dni, dawkę należy zwiększać o 1-3 mg w podobnych odstępach czasu. Dawka terapeutyczna: nieznaną (zalecana przez BNF dawka 18 mg/24 h jest prawdopodobnie zbyt duża). Należy ocenić po ustaleniu dawki na poziomie 6-9 mg. W depresji: ^b Dawka początkowa: 1 mg/24 h przez 5-7 dni, dawkę należy zwiększać o 0,5 mg w podobnych odstępach czasu. Dawka terapeutyczna: BNF zaleca maksymalnie 3 mg na dobę
	Zuklopen-tyksol	Pośrednia	Wąski	Czysty, 15 (odmiana racemiczna: 32,5)	Bardzo skąpa baza danych potwierdzająca przeciwpsychotyczne działanie preparatów doustnych. Dane dotyczące zależności reakcji od dawki bardzo nieliczne	Dawka początkowa: 10 mg/2 razy /24 h przez 5-7 dni, dawkę należy zwiększać o 10-12 mg co 5-7 dni (przy przewlekłym stosowaniu w większości przypadków możliwe powinno być stosowanie leków raz na dobę). Dawka terapeutyczna: zalecane przez BNF dawki maksymalne wysokości 150 mg są prawdopodobnie zbyt wysokie. Należy dążyć do dawki 60-80 mg i wtedy ocenić skuteczność

BNF – British National Formulary; CPZ – chlorpromazyna; EPS – objawy pozapiramidowe.

^aSugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce, zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora.

^bMimo potwierdzonej skuteczności flupentylksolu w depresji łagodnej (do umiarkowanej), stosowanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z nieodłącznym ryzykiem EPS (szczególnie późnych dyskinez), które generalnie nie występuje przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych.

nawet przyjmując tradycyjne założenie dotyczące względnej siły działania przeciwppsychotycznego, zalecenia British National Formulary (BNF) dotyczące stosowania doustnego flupentyksolu w dawce maksymalnej w wysokości 18 mg/24 h wydają się zawyżone.⁶ Okres półtrwania (19-39 h) powoduje, że można go wygodnie stosować raz na dobę.⁷

Oprócz silnego wpływu na receptory D_2 , flupentyksol działa przeciwserotonergicznie ($5-HT_2$) i przeciwadrenergicznie (przede wszystkim na receptory α_1), natomiast jego aktywność wobec receptorów cholinergicznym jest zbyt mała, aby osiągnąć znaczenie kliniczne (ryc. 1). Po doustnym podaniu pierwszej dawki flupentyksolu może dochodzić do spadków ciśnienia tętniczego i objawów pozapiramidowych, chociaż w przypadku stopniowego wprowadzania i utrzymywania niewielkich dawek lek jest przeważnie dobrze tolerowany. (BNF podaje niejednoznaczne informacje dotyczące dawkowania i wskazań do doustnego stosowania flupentyksolu, który jest wymieniany jednocześnie wśród leków przeciwppsychotycznych i przeciwdepresyjnych. W tym drugim przypadku zaleca się stosowanie w dawkach <3 mg/24 h, a wskazania obejmują zaburzenie depresyjne; psychozy, bez wyjaśnienia, czy psychozy oznaczają psychozy afektywne, czy psychozy w ogóle. W zaleceniach dotyczących leków przeciwppsychotycznych BNF dawki rzędu 3 mg/24 h uznaje za bardzo małe w schizofrenii.

Flupentyksol charakteryzuje się największą aktywnością antagonistyczną wobec receptorów D_1 spośród wszystkich starszych leków przeciwppsychotycznych. Z klinicznego punktu widzenia znaczenie tego faktu jest niejasne, z wyjątkiem jednej możliwej kwestii. Od dawna uważano, że flupentyksol w małych dawkach działa przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo.⁸⁻¹² Większość doniesień ma charakter kazuistyczny^{13,14} i znajduje proste wytłumaczenie w odmiennym dawkowaniu flupentyksolu i innych leków, z którymi jest porównywany,¹⁵ jednak przekonujące klinicznie działanie przeciwdepresyjne zostało potwierdzone w dobrych badaniach. W dwuramiennym badaniu kontrolowanym bez użycia placebo Young i wsp.¹⁶ stwierdzili, że w depresji od łagodnej do umiarkowanej flupentyksol wykazywał skuteczność przeciw-

depresyjną porównywalną do amitryptyliny, przy czym charakteryzował się silniejszym działaniem przeciwłękowym. Oceniając jakość życia, Hertling i wsp.¹⁷ stwierdzili, że chorzy na schizofrenię leczeni flupentyksolem subiektywnie czuli się bardziej odprężeni i w większym stopniu zdolni do radzenia sobie ze stresem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi rysperydon.

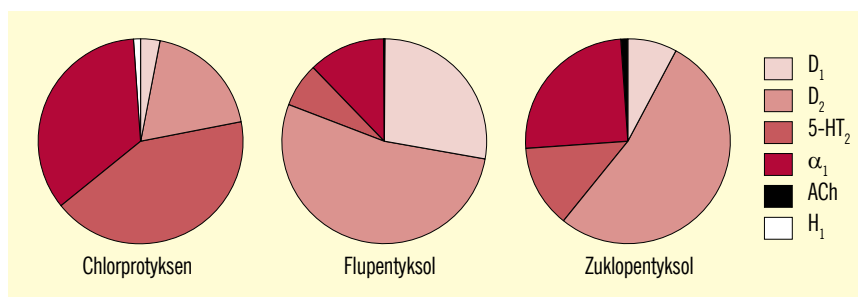
Podobne cechy przypisywano wielu starszym lekom przeciwppsychotycznym, szczególnie w okresie aktywnego poszukiwania rynkowych wskazań do ich stosowania.¹ Opinia dotycząca korzystnego wpływu na nastrój z pewnością przylgnęła do flupentyksolu najwcześniej i najbardziej jednoznacznie, co może oznaczać, że w jakimś stopniu jest uzasadniona. W Wielkiej Brytanii flupentyksol jest jedynym starszym lekiem przeciwppsychotycznym zarejestrowanym do leczenia depresji.

Zgodnie z ostatnimi trendami taki korzystny wpływ na nastrój był przypisywany działaniom serotonergicznym,¹⁴ jednak wart rozważenia wydaje się również mechanizm dotyczący działania autoreceptorowego – antagonistycznego wobec presynaptycznych receptorów D_1 , które prowadzi do zmniejszenia tonicznego hamowania enzymu syntetyzującego przekaźniki, hydroksylazy tyrozyny (lub 3-monooksygenazy), wskazywanego jako ważne działanie flupentyksolu. Stwierdzenie, że kliniczne cechy farmakologiczne flupentyksolu mogą pozwalać na zaliczenie go do „częściowo atypowych” leków przeciwppsychotycznych,¹⁸ czyni jednak taksonomiczne zamieszanie wokół pojęcia „atypowości” czymś prawdziwie surrealistycznym.¹⁹

ZUKLOPENTYKSOL (TABELA 1)

Klopentyksol, tioksantenowa pochodna perfenazyny, został wprowadzony na rynek na początku lat 60. XX wieku. W piśmiennictwie wielokrotnie pojawiały się te same informacje: lek przynosi korzyści w przewlekłej schizofrenii niereagującej na inne leki.^{20,21} Podobnie jak w przypadku flupentyksolu, był początkowo dostępny w formie mieszaniny racemicznej, co również w tym przypadku wywarło znamienny wpływ na jego właściwości farmakologiczne.² Czysty izomer trans (E), charakteryzujący się minimalną aktywnością antagonistyczną wobec dopaminy, powoduje niewielkie działanie przeciwppsychotyczne, chociaż działa silnie sedatywnie. Mieszanina racemiczna (np. tabletki klopentyksolu, w których proporcja izomerów trans:cis wynosi 2:1) również wykazuje te właściwości sedatywne, natomiast postać zawierająca czystsze izomery cis (np. Clopixol depot, w którym proporcja trans:cis wynosi 1:49) charakteryzuje się nimi w mniejszym stopniu.²² Co więcej, chociaż stwierdzono, że czysty izomer cis

Rycina 1. Profile wiązania z receptorami niektórych leków przeciwppsychotycznych będących pochodnymi tioksantenu przedstawione w formie wykresów kołowych uwzględniających wszystkie rodzaje neuroprzekaźników.²⁹



powoduje takie samo działanie przeciwpyschotyczne w przeliczeniu na równoważne masy, to jest mniej więcej dwa razy bardziej aktywny w porównaniu z izomerem trans.²³ Oczyszczony izomer cis (zwany później izomerem Z, wprowadzony pod nazwą handlową zuklopentyksol) pojawił się na rynku w Wielkiej Brytanii pod koniec lat 70. XX wieku. Obecnie jest jedyną dostępną postacią.

Chociaż oczyszczenie leku zwiększyło jego siłę działania i złagodziło profil działań niepożądanych, to nie wyeliminowało problemów związanych z tolerancją. Zuklopentyksol, być może ze względu na łagodne działanie przeciwhistaminowe, pozostaje lekiem o silniejszym niż flupentyksol działaniu sedatywnym (nawet przy porównywaniu preparatów depot). Wywołując niewielkie działanie przeciwmuskarynowe, lek może powodować objawy pozapiramidowe (EPS) po przekroczeniu pewnego progu dawki, które jednak w przypadku doraźnego leczenia mogą być mniej uporczywe w porównaniu z EPS związanymi ze stosowaniem haloperydolu.²⁴

Niestety ten próg pozostaje trudny do określenia, ponieważ brakuje piśmiennictwa określającego dawkowanie preparatów doustnych, co stanowi szczególny problem, odkąd składniki leku uległy zmianie. Starsze prace sugerowały, że stosunek dawek równoważnych chlorpromazyny do klopentyksolu wynosi między 4:1 a 5:1;^{5,25} chociaż później zaczęto przyjmować założenie, że lek charakteryzuje się większą względną siłą działania (ok. 10:1).⁴ W niektórych wczesnych badaniach stosowano ograniczenia w dawkowaniu (np. 50 mg/24 h);²¹ jednak w większości badań, na których opierają się tabele dawek równoważnych, stosowano dawki o wiele większe (np. przeciętna dawka 227 mg/24 h).²⁶ Problem starszych badań wykorzystujących mieszaniny racemiczne, których właściwości sedatywne mogły przyczynić się do „pakietu” terapeutycznego, jest nie do rozwiązania, a ustalone wartości równoważnych dawek zuklopentyksolu rzędu, np. 8:14 opierają się w dużej mierze na przypuszczeniach. Oczywiście, najlepiej traktować lek jako substancję o pośredniej sile działania (dawkowanie w dziesiątkach miligramów na dobę,¹ którego skuteczność leży prawdopodobnie na dolnej granicy zaleceń BNF (tzn. ≤ 80 mg/24 h) i może występować już przy dawce 60 mg.⁴ BNF ogranicza również jednorazową dawkę zuklopentyksolu do 40 mg.⁶ Chociaż charakteryzuje się on nieco większą aktywnością noradrenergiczną w porównaniu z flupentyksolem, to doświadczenia kliniczne nie powodują szczególnego zaniepokojenia odnośnie do ciśnienia tętniczego, co uzasadniałoby taką ostrożność, szczególnie w przypadku wielokrotnego podawania leku.

W Wielkiej Brytanii doustny zuklopentyksol, w przeciwieństwie do preparatów przeznaczonych do stosowania parenteralnego, z niejasnych przyczyn nigdy nie cieszył się popularnością wśród psychiatrów. Biorąc pod uwagę łagodny profil działania sedatywnego i szeroki zakres dawkowania, można przyjąć, że preparaty doustne były prawdopodobnie wykorzystywane zbyt rzadko w praktyce specjalistycznej.

Butyrofenony (fenylobutylopiperydyny)

Haloperydol, podstawowy lek wśród butyrofenonów, został odkryty przez farmakologa Paula Janssena dzięki jego zainteresowaniu właściwościami fizycznymi złożonych związków organicznych. Janssen, ogrzewając petydynę (meperidynę), zsyntetyzował nor- (lub desmetylo-) petydynę, która wskutek ogrzewania ulegała w większym lub mniejszym stopniu transformacji do haloperydolu. W 1988 roku, gdy minęła 30 rocznica tego doniosłego odkrycia, haloperydol został liderem sprzedaży na światowym rynku leków przeciwpyschotycznych. Niejasne było, w jakim stopniu powszechne w Stanach Zjednoczonych stosowanie haloperydolu na oddziałach pomocy doraźnej przyczyniło się do jego wybitnej sprzedaży, chociaż w późnych latach 80. w amerykańskiej psychiatrii nastąpiła już zmiana polegająca na uświadomieniu sobie szkodliwych konsekwencji w postaci zwiększonej skłonności powodowania objawów pozapiramidowych przy stosowaniu silnych leków przeciwpyschotycznych.²⁷ W USA haloperydol nadal dominuje, co obrazuje zawarty niedawno konsensus dotyczących zalecanych dawek równoważnych,²⁸ które traktują go, a nie chlorpromazynę, jako lek standardowy. (Utrwalając wywodzący się ze Stanów Zjednoczonych trend polegający na odchodzeniu od traktowania chlorpromazyny jako referencyjnego leku przeciwpyschotycznego, Gardner i wsp.⁴ wybrali haloperydol jako lek standardowy wśród preparatów parenteralnych i olanzapinę wśród preparatów doustnych.) Nie ma oczywiście żadnego powodu, aby nie traktować haloperydolu jako standardowego leku przeciwpyschotycznego do porównań, zakładając, że można by było przyjąć, iż jest to lek, który lekarze tradycyjnie stosowali rozsądnie z ograniczeniami. Dowody nie potwierdzają tego założenia.¹⁹

HALOPERYDOL (TABELA 2)

Haloperydol był tradycyjnie określany jako selektywny antagonist dopaminy.²⁹ Chociaż jest w tym trochę prawdy, jednak do innych leków lepiej pasuje to określenie (patrz: poniżej). Haloperydol działa na całą rodzinę receptorów dopaminowych, przy czym należy do leków przeciwpyschotycznych charakteryzujących się największym powinowactwem do receptorów D₂. Powoduje niewielkie działanie wobec receptorów 5-HT_{2A} i charakteryzuje się nieznacznie większym powinowactwem do receptorów α_1 (ryc. 2). W rezultacie może powodować spadki ciśnienia tętniczego, które jednak przeważnie są łagodne, ograniczone do hipotonii ortostatycznej i szybko ustępują w wyniku habituacji. Dlatego haloperydol, podobnie jak inne pochodne butyrofenonu, od dawna był uważany za odpowiedni do stosowania parenteralnego, chociaż przy podawaniu leku drogą dożylną należy zawsze zachować ostrożność i zapewnić odpowiednie monitorowanie.

Lek nie powoduje istotnych działań przeciwhistaminowych ani przeciwmuskarynowych.³⁰ Ten brak wewnętrznej aktywności przeciwholinergicznego mógłby w przypadku tak silnego antagonisty dopaminy być odpowiedzialny za dużą

Tabela 2. Inne niż fenotiazyny starsze leki przeciwpysychotyczne do stosowania doustnego: butyrofenony

Grupa	Rodzaj	Lek	Farmakologia kliniczna				Zalety	Wady	Sugerowane ^a dawkowanie	
			Wiązanie z receptorami	Skłonność do powodowania działań niepożądanych	Proponowany ^a (kliniczny) ekwiwalent	Wady				
			Sila działania (D ₂)	Zakres wiązania	Wąski					Wąski
Butyrofenony	Fenylpiperidyna	Haloperidol	Bardzo duża	Bardzo duża	Niewielka	Bardzo duża (być może największa spośród leków przeciwpysychotycznych)	1-1,5	Stosowany od dawna. Bardzo duży margines bezpieczeństwa. Stosunkowo niewielka skłonność do powodowania ogólnych działań niepożądanych powoduje, że lek nadaje się do stosowania parenteralnego (z zachowaniem ostrożności); bezcenny w zapobieganiu/leczeniu w ostrych stanach w psychiatrii	Postrzegany jako łatwy do stosowania, co maskuje stan faktyczny. Bardzo duża siła działania/powinowactwo. Bardzo duża (unikalna?) skłonność do powodowania EPS. Prawdopodobieństwo utrzymywania się objawów niepożądanych przez dłuższy czas (miesiące). Lekarze postrzegają stosowane dawki jako znacznie większe niż sugeruje farmakologia (silna tendencja do zawyżania dawek)	Zaleca się dążenie do oceny skuteczności w pierwszej kolejności przy dawkach ≤ 5 mg/24 h. Dawka początkowa: 0,5 mg 3 razy/24 h lub 0,5 mg/2 razy/24 h i 1 mg wieczorem. ^b Ocena po 5-7 dniach, następnie zwiększanie dawki o 0,5-1 mg w podobnych odstępach czasu do dawki 5 mg/24 h. Dawka terapeutyczna: należy uznać, że dawki zalecane przez BNF (rzędu do 30 mg/24 h) są bardzo wysokie. 5-10 mg: w przypadku braku/częściowej reakcji po 4-6 tygodniach można zwiększyć do 15 mg/24 h. Należy zawsze przepisywać jednocześnie leki przeciwoholinergiczne. Trzeba obserwować pacjenta pod kątem ostrych dystonii i aktyzji, szczególnie w przypadku nastolatków
Difenylpiperidyna	Pimozyd	Bardzo duża (należy do najsilniejszych spośród wszystkich leków przeciwpysychotycznych)	Bardzo duża	Niewielka (ale możliwe działanie antagonistyczne wobec kanałów jonowych)	Bardzo duża	1 (być może 1,5)	Najdłuższy okres półtrwania spośród starych leków przeciwpysychotycznych (powyżej 50 godzin). W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że lek nadaje się do stosowania z przerwami. Szczególne korzyści w przypadku złej współpracy?	Aktywność wobec kanałów jonowych może zwiększać ryzyko; podejrzewano wpływ na nagłe zgody przy dużych dawkach. Zaleca się monitorowanie zapisu EKG. Duża skłonność powodowania EPS przy utrzymywaniu się objawów (miesiące)	Dawka początkowa: 2 mg/24 h przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększać o 2 mg co 7-10 dni. Dawka terapeutyczna: utrzymuj dawki dobowe rzędu ≤6-8 mg, jeżeli to możliwe (wówczas jednocześnie stosowanie leków przeciwoholinergicznych może nie być potrzebne). Maksymalne dawki zalecane przez BNF (20 mg) powinny być traktowane jako duże (chyba, że są stosowane w ramach celowej strategii przerywanej ekspozycji)	

BNF – British National Formulary; CPZ – chlorpromazyna; EKG – elektrokardiogram; EPS – objawy pozapiramidowe.

^a Sugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora.^b Haloperidol charakteryzuje się długim okresem półtrwania i nadaje się do stosowania raz na dobę. Rozdzielanie dawek w ostrej fazie leczenia może pomóc w kontrolowaniu nieswoistych objawów.

skłonność powodowania EPS i stosunkowo słabsze funkcjonowanie w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi o szerszych profilach wiązania.³¹ Haloperydol należy również do leków wykazujących największą aktywność wobec receptora sigma-1 (1)^{32,33} i, chociaż kliniczne znaczenie tego faktu pozostaje niejasne, sugerowano, że ten rodzaj receptorów uczestniczy w kontroli ruchów dowolnych, szczególnie przez modulację napięcia mięśniowego.

Haloperydol należy niewątpliwie do najsilniejszych leków przeciwpsychotycznych, ze wszystkimi tego zaletami i wadami. Do zalet należy indeks terapeutyczny, który jest bardzo korzystny – lek zachowuje znaczny margines bezpieczeństwa w pozornie nieograniczonym zakresie dawek. Podczas konferencji zorganizowanej z okazji 30. rocznicy zsyntetyzowania leku, która odbyła się w Antwerpii w 1988 roku, pionier psychofarmakologii dr Frank Ayd zwrócił uwagę zgromadzonych, opisując pacjenta, który otrzymywał ponad 700 mg haloperydolu w ciągu doby! Przekładając jednak wskaźnik terapeutyczny na praktykę, wyjątkowe bezpieczeństwo często jest zbyt często mylone z wyjątkową tolerancją – i tu leży problem. Ze względu na ograniczony profil wiązania się z receptorami haloperydol może być bezpieczny. Z powodu wyjątkowo silnego działania przeciwdopaminergicznego (i być może również działania na inne receptory), jego tolerancja pod względem EPS jest bardzo słaba, być może wyjątkowo zła,³⁴ co według autora powoduje, że jest to dla psychiatrów lek trudny do zastosowania.

Ten aspekt trudności stosowania może wiązać się z dowodami sugerującymi, że przede wszystkim z subiektywnego punktu widzenia, bardzo małe dawki haloperydolu w wysokości 2,5 mg powodują pełne wysycenie receptorów D₂.³⁵ Dane te potwierdzają pogląd, zgodnie z którym subiektywne efekty działania leków przeciwpsychotycznych są w rzeczywistości związane z występowaniem objawów pozapiramidowych, co może odzwierciedlać działanie wszystkich leków z tej grupy.¹

Ponieważ haloperydol tradycyjnie był stosowany niepotrzebnie, czasami niefrasobliwie, w dużych dawkach, wystandaryzowanie równoważników dawek jest trudne. Starsze zalecenia amerykańskie, oparte na wynikach badań prowadzonych w okresie, w którym ograniczenia stały się bardziej widoczne, sugerowały, że stosunek równoważnych dawek chlorpromazy do haloperydolu wynosi około 40:1.⁵ Wraz ze stopniowym zwiększaniem stosowania leków o dużej sile działania zaczęto preferować dawki równoważne rzędu 20:1. Wartości te przyjęto jako referencyjne w większości badań porównawczych dotyczących nowych leków przeciwpsychotycznych. Wiadomo jednak, że skuteczność terapeutyczną bez EPS można osiągnąć przy dawkach haloperydolu poniżej 5 mg/24 h.^{36,37} Te spostrzeżenia zostały potwierdzone w badaniach czynnościowych mózgu, w których wykazano pożądane zajęcie receptorów D₂ w <80%, co pozwala uniknąć EPS.³⁸ Z badania Davisa i Chen³⁹ można wnioskować o względnej sile działania rzędu 50:1, ale nawet ci autorzy uważają, że dobowe dawki haloperydolu wysokości 3,3-4 mg są zbliżone do maksymalnych skutecznych

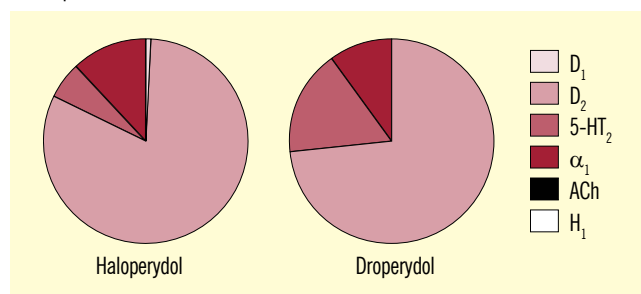
dawek. Obecnie właściwsze może być założenie, że względny stosunek siły działania chlorpromazy do haloperydolu jest raczej zbliżony do 100:1 (biorąc pod uwagę dawki równoważne). Akceptacja takich wartości wymagałaby znaczących zmian w praktyce klinicznej.

Wyniki badań dotyczących doraźnych (pojedynczych) dawek sugerują, że okres półtrwania haloperydolu mieści się w zakresie 14-36 godzin,⁴⁰ z czego wynika, że lek można wygodnie stosować raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w zwalczaniu nieswoistych objawów korzystniejsze może być jednak stosowanie leku w dawkach podzielonych. Przy wielokrotnym podawaniu okres półtrwania haloperydolu może ulegać znacznemu wydłużeniu – u prawie połowy pacjentów jest dłuższy niż 3 doby.⁴¹ Kumulacja leku może być kolejną przyczyną jego wyjątkowej skłonności powodowania EPS. Podobnie jak wielu innych lekarzy, autor wcześniej sugerował, żeby leki przeciwoholinergiczne przepisywać tylko w przypadku wystąpienia EPS,³⁴ jednak obecnie zaleca, wraz z innymi,³¹ żeby przy stosowaniu silnie działających, selektywnych leków, takich jak haloperydol, leki przeciwoholinergiczne przepisywać automatycznie.⁴²

Pod względem farmakologicznym pochodne butyrofenonu nie różnią się wiele. W Wielkiej Brytanii od wielu lat podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu doraźnym był droperydol, charakteryzujący się podobną do haloperydolu aktywnością wobec receptorów noradrenergicznych i nieco większą wobec receptorów 5-HT. Został wycofany z „przyczyn komercyjnych”, ale w rzeczywistości z powodu tych samych zastrzeżeń dotyczących odstępu QTc, które wykluczyły tiorydazynę.^{43,44} Nie wiadomo, w jakim stopniu odzwierciedlało to działanie samego leku, a w jakim okoliczności związane z leczeniem doraźnym (i często stosowaniem przymusu) (patrz niżej).

Benperydol, jedyna inna pochodna butyrofenonu dostępna w Wielkiej Brytanii, charakteryzuje się podobnym profilem jak inni przedstawiciele tej grupy, jakkolwiek jego działania przeciwhistaminowe i przeciwdrenergiczne są widoczne tylko przy dużych dawkach.⁴⁵ Popularny w niektórych państwach Europy, m.in. w Niemczech, nigdy nie zyskał przychylności jako

Rycina 2. Profile wiązania z receptorami dwóch leków przeciwpsychotycznych pochodnych butyrofenonu przedstawione w formie wykresów kołowych uwzględniających wszystkie rodzaje neuroprzebieżności.²⁹



lek przeciwpsychotyczny w Wielkiej Brytanii i jest nieco mylnie klasyfikowany w BNF. Jego stosowanie w dużym stopniu ogranicza się do zwalczania nadmiernego popędu lub dewiacji seksualnych (tzw. lek antylibidalny).⁶ Wydaje się mało prawdopodobne, aby działanie leku, poza tym słabo udowodnione, było wyjątkowe, natomiast koszty (50 razy większe niż w przypadku bardzo podobnego leku, jakim jest haloperydol) są niebotyczne jak na lek od ponad 40 lat obecny na rynku. Jego utrzymywanie się na rynku jest prawdopodobnie historyczną anomalią, a stosunek kosztów do skuteczności jest trudny do zaakceptowania.

DIFENYLOBUTYLOPIPERYDYN

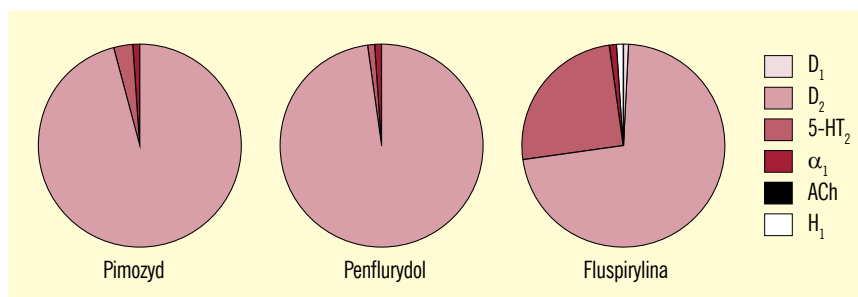
Tylko stosunkowo niewielka modyfikacja cząsteczki butyrofenonu (lub fenylobutylopiperydyny) prowadzi do powstania difenylobutylopiperydyn. Dlatego ledwo można uznać je za odrębną grupę chemiczną, chociaż charakteryzuje je najdłuższy okres półtrwania spośród wszystkich starszych leków przeciwpsychotycznych.

Pimozyd (tabela 2)

Pimozyd można w większym stopniu zaliczyć do selektywnych antagonistów receptora D_2 niż haloperydol (ryc. 3). Jest prawdopodobnie najsilniejszym spośród dostępnych leków przeciwpsychotycznych, wykazującym silne powinowactwo do receptorów D_2 , w przeciwieństwie do pomijalnego powinowactwa do receptorów D_1 i działania na układ cholinergiczny za pośrednictwem receptorów muskarynowych. Pimozyd słabo oddziałuje na receptory $5-HT_2$ i, w mniejszym stopniu, na receptory α_1 , natomiast jego powinowactwo do receptorów H_1 jest minimalne.⁴⁶ Lek wykazuje ponadto istotne działanie antagoniście wobec kanałów wapniowych,⁴⁷ czemu przypisywano korzystne oddziaływanie na nastrój oraz niekorzystny wpływ na mięsień sercowy. Jest to również jeden z nielicznych leków przeciwpsychotycznych, które hamują transportery amin biogennych w potencjalnie istotnym klinicznie stopniu.⁴⁸

Pimozyd należy do niewielkiej grupy leków, początkowo uważanych za „nowoczesne”,¹⁹ a jego stosowanie miało na celu aktywizację wycofanych osób z przewlekłą schizofrenią.

Rycina 3. Profile wiązania z receptorami niektórych leków przeciwpsychotycznych pochodnych difenylobutylopiperydyny przedstawione w formie wykresów kołowych uwzględniających wszystkie rodzaje neuroprzebieżników.²⁹



Blokowanie przez niego transporterów białek (szczególnie transporterów serotoniny i dopaminy), chociaż słabsze niż w przypadku leków przeciwdepresyjnych, może odpowiadać za działanie „przebudzające”, którego jednak nie potwierdzono w bardziej szczegółowej analizie.^{49,50} Nie potwierdziła się również sugestia, zgodnie z którą pimozyd miał również być skuteczny w leczeniu późnych dyskinez. Wszelkie obserwowane korzyści wynikały prawdopodobnie z tłumienia wskutek stosowania stosunkowo dużych dawek³⁴ lub efektu maskującego objawów parkinsonowskich.⁵¹

Nawet w latach 70. XX wieku, w atmosferze większych ograniczeń dotyczących przepisywania leków, uważano, że stosunek siły działania w stosunku do chlorpromazyny wynosił w przybliżeniu 80:1,⁵ tę ocenę podtrzymało później.⁴ Nie jest to jednak lek zarejestrowany czy stosowany przede wszystkim jako neuroleptyk w Stanach Zjednoczonych. Zgodnie z bardziej konserwatywną oceną stosunek siły działania pimozydu do chlorpromazyny może wynosić nawet 100:1 do 150:1. Fakt ten, w połączeniu z długim okresem półtrwania (ok. 50 godzin, czasami może ulegać znacznemu wydłużeniu, nawet do 150 godzin) powoduje, że pimozyd jest jedynym stosowanym doustnie lekiem przeciwpsychotycznym, którego skuteczność przekonująco potwierdzono przy stosowaniu rzadziej niż raz na dobę. McCreadie i wsp.,⁵² stosując lek cztery razy w tygodniu, wykazali, że jest równie skuteczny w leczeniu podtrzymującym jak flufenazyna w postaci depot. W intrygującym badaniu pimozyd był stosowany tylko raz w tygodniu w grupie pacjentów hospitalizowanych z wykorzystaniem tego samego leku porównawczego.⁵³ Na podstawie wcześniejszych strategii terapeutycznych, pimozyd stosowano w dawkach 10-60 mg raz w tygodniu. W ciągu 9 miesięcy leczenia nie stwierdzono różnic w częstotliwości nawrotów między grupami. Badania krwi wykazały najwyższe stężenie leku po 8 godzinach, zaś po 4 dniach stężenie zmniejszało się mniej więcej do wartości sprzed podania leku.

Badacze sugerowali, że leczenie raz w tygodniu stanowi autentyczny przykład leczenia przerywanego. Wakacje lekowe (kiedy leczenie ulega czasowemu zawieszeniu) stały się popularne w celu zmniejszenia ekspozycji i ograniczenia ryzyka późnych dyskinez. Później jednak zyskały złą opinię, kiedy wykazano zjawisko przeciwne, tzn. zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.⁵⁴ McCreadie i wsp. zaobserwowali zwiększony odsetek późnych dyskinez w grupie leczonej pimozydem, chociaż mogło to odzwierciedlać raczej przerywanie i ponowne rozpoczynanie leczenia, a nie gorsze progностycznie zaburzenia wynikające z samej terapii. Dwoma istotnymi spostrzeżeniami były: utrzymywanie się podwyższonego stężenia prolaktyny tylko w 48-godzinym oknie po podaniu leku, co może sugerować mniejsze nasilenie działań niepożądanych związanych

z hiperprolaktynemią oraz znaczące zmniejszenie masy ciała (średnio o 5,4 kg), obserwowane w grupie leczonej pimozydem.

Penflurydol i fluspirylen

W tym artykule zwrócono uwagę na wieloletnie marzenie dotyczące doustnych leków przeciwpsychotycznych przeznaczonych do stosowania raz w tygodniu. W penflurydolu (ryc. 3) pokładano nadzieje na ziszczenie tych planów, jednak z większości rynków został wycofany z powodów bezpieczeństwa. Jak sugerowano powyżej, wartość takiej strategii mogłaby wykraczać poza preferencje pacjenta i wiązać się z rzeczywistymi zaletami terapeutycznymi. Pimozyd był jednak jednym z pierwszych leków przeciwpsychotycznych, który zaczęto wiązać z kwestią „nagłych zgonów”,⁵⁵ wskutek czego wprowadzono górny limit dawki dobowej (20 mg) zalecany przez BNF. Wątpliwe, czy dawki zastosowane w powyższym badaniu (średnia dawka tygodniowa rzędu 40 mg) zostałyby obecnie zaakceptowane, szczególnie bez monitorowania. Ta sama zasada mogłaby wymagać uwagi w przypadku nowszych leków o bardzo długich okresach półtrwania (np. aripiprazol).

Kolejne niezrealizowane marzenie dotyczy swoistego leku przeciwpsychotycznego do stosowania w konkretnych zaburzeniach psychicznych, chociaż pimozyd nadal zachował opinię szczególnej skuteczności w skąpoobjawowych psychozach hipochondrycznych i podobnych do nich zaburzeniach (patrz: BNF). Ten pogląd ukształtował się przede wszystkim na podstawie artykułu kanadyjskiego zespołu badawczego^{56,57} i dotyczy niewielkiej liczby pacjentów. Brakuje mu klinicznej wiarygodności, a, jeżeli zakwalifikować tego typu zaburzenia do grupy „zaburzeń urojeniowych”, nie znalazłby również poparcia w przeglądzie piśmiennictwa.⁵⁸

Fluspirylen (ryc. 3) kilka lat temu został wycofany w Wielkiej Brytanii, ale budzi zainteresowanie, będąc z technicznego punktu widzenia pierwszym „długo działającym lekiem w formie iniekcji (long-acting injectable, LAI) (różnice między LAI a depot omówił Owens⁴²). Fluspirylen jest bardzo słabo poznanym związkiem, ale wynoszący w przybliżeniu 3 tygodnie okres półtrwania wydaje się najdłuższy spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych. Lek jest rozpuszczalny w wodzie i wymaga podawania drogą parenteralną, jednak stosowany raz w tygodniu jako cząsteczka w zawiesinie wodnej jest tak samo skuteczny jak preparaty depot. Okres półtrwania leku sugeruje, że możliwe byłyby nawet dłuższe przerwy między iniekcjami.

Pochodne benzamidowe

Udowodniono, że manipulacje pierścieniem benzenu czynnie przyczyniają się do opracowywania leków w wielu dziedzinach medycyny. Sulpiryd, najtrwalszy lek przeciwpsychotyczny z tej grupy, jest modyfikacją leku przeciwwymiotnego, metoklopramidu, który powstał w wyniku przekształceń prokainamidu.

SULPIRYD (TABELA 3)

Sulpiryd jest przykładem bardzo selektywnego (anagonistycznego wobec receptorów D_2) rodzaju leków przeciwpsychotycznych (ryc. 4). Nie powodując istotnych działań wobec receptorów D_1 lub D_3 , cechując się ograniczonym działaniem wobec receptorów D_3 ⁶⁰ i najsłabszym wobec receptorów $5-HT_{2A}$ i α_1 (pozbawione znaczenia klinicznego), jest praktycznym potwierdzeniem hipotezy, zgodnie z którą klasyczni antagoniści dopaminy powodują działanie przeciwpsychotyczne. Dlatego może wydawać się bardzo dziwne, że niekiedy określano go mianem leku atypowego.⁶¹

W celu wyjaśnienia tego paradoksu konstruowano zgrabne teorie (np. selektywnego działania w układzie limbicznym), jakkolwiek nie należy odrzucać alternatywnych wyjaśnień farmakokinetycznych tylko dlatego, że są prostsze. Wiązanie z receptorami D_2 *in vitro* sugeruje, że sulpiryd powinien być uważany za lek o pośredniej sile działania, jednak w praktyce klinicznej musi być stosowany w dużych dawkach, adla leków przeciwpsychotycznych w ultradużych, w celu zapewnienia skuteczności. Benzamid jest słabo rozpuszczalną substancją i w przeciwieństwie do większości leków przeciwpsychotycznych sulpiryd rozpuszcza się przede wszystkim w wodzie, a nie w tłuszczach. Wskutek tego charakteryzuje się niewielką dostępnością biologiczną (ok. 30%), która odzwierciedla złe wchłanianie, a nie – jak w przypadku większości leków przeciwpsychotycznych – nasilony metabolizm presynaptyczny lub duża objętość dystrybucji.^{62,63} Wydaje się, że ten rodzaj wchłaniania odbywa się przez mało wydajny mechanizm dwóch kolejno następujących po sobie procesów ulegających wysyceniu.⁶⁴ Lek wchłonięty napotyka na kolejne wyzwanie w postaci konieczności przejścia przez barierę krew-mózg. Ze względu na te niekorzystne cechy farmakokinetyczne lek musi być stosowany w dużych dawkach. Sulpiryd trudno stosować w dawkach równoważnych. Obserwowane zmiany w dawkowaniu odzwierciedlają tendencję do zmniejszenia dobowych dawek do wartości uważanych dawniej za bardzo małe (300-600 mg/24 h), a które specjaliści dziś uznają za odpowiednie.⁴ Jest to prawdopodobnie ważny powód tego, że

Rycina 4. Profile wiązania z receptorami leku przeciwpsychotycznego, sulpirydu, pochodnej benzamidu, przedstawiony w formie wykresów kołowych uwzględniających wszystkie rodzaje neuroprzebieżników.²⁹

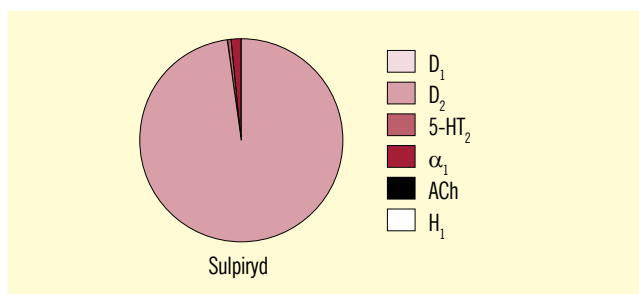


Tabela 3. Inne niż fenotiazyny starsze leki przeciwpsychotyczne do stosowania doustnego: pochodne benzamidowe

Grupa	Lek	Farmakologia kliniczna				Sugerowane ^a dawkowanie	
		Wiązanie z receptorami		Sklonność do powodowania działań niepożądanych			Wady
		Sila działania (D ₂)	Zakres wiązania	Ogólne	Pozapiramidowe		
Pochodne benzamidowe	Sulpiryd	Dużo (ale efekt jest modyfikowany przez bardzo słabe właściwości farmakokinetyczne)	Bardzo wąski, w większości selektywny wobec receptora D ₂	Bardzo niewielka	Niewielka	Dawka początkowa: 200 mg ^b /2 razy/24 h przez 5-7 dni; następnie dawkę należy zwiększać o 200 mg ^b w podobnych odstępach czasu. Dawka terapeutyczna: zalecenia BNF należy uznać za zawyżone. 600-1000 mg/24 h; maksymalnie 1200-1400 mg/24 h (w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej przez BNF wynoszącej 2,4 g; trzeba uwzględnić niekorzystne czynniki farmakokinetyczne przeciwdziałające maksymalizacji efektów leczenia). W przypadku złej reakcji należy rozważyć zwiększenie liczby dawek (do trzech na dobę). Należy zwracać uwagę na objawy hiperprolaktynemii	
				Zalety	Wady		
				Bardzo dobra tolerancja ogólna i w zakresie EPS. Mniejsze dawki mogą powodować przede wszystkim działania presynaptyczne (autoreceptorowe), co sprzyja lepszemu zaangażowaniu w leczenie.	Krótki okres półtrwania i niekorzystne właściwości farmakokinetyczne: konieczne stosowanie w dawkach podzielnosciach; teoretycznie wymagane jest stosowanie leku trzy razy na dobę. Szczególna skłonność do powodowania hiperprolaktynemii? Mimo stosowania leku w dużych dawkach, co mogłoby sugerować niewielką silę działania, utrzymują się działania wobec receptorów D ₂ (w rzeczywistości lek charakteryzuje się dużym powinowactwem)		
				210 (dane szacunkowe muszą być uważane za przybliżone ze względu na niekorzystnie i nieprzewidywalne właściwości farmakokinetyczne; dawki mogą być tak małe jak 130 mg lub sięgać nawet 250 mg)	Proponowany ^a (kliniczny) ekwiwalent w stosunku do 100 mg CPZ		

CPZ – chlorpromazyne; EPS – objawy pozapiramidowe. ^a Sugerowane wartości są oparte na najmniejszej skutecznej dawce, zgodnie z piśmiennictwem i doświadczeniem autora. ^b Dawka leku trudna do precyzyjnego ustalenia, przede wszystkim na dołnym biegunie, ze względu na ograniczoną wielkość tabletek (tylko po 200 i 400 mg).

sulpiryd nadal jest uznawany za lek atypowy, podobnie jak 40 lat temu. (Takie wyjaśnienie jest nawet jeszcze słuszniejsze w przypadku amisulprydu, którego wiązanie w receptorami D₂ [i D₃] – jak sugerowano – charakteryzuje się bardzo dużą siłą, czego nie wykazały doświadczenia kliniczne.)¹⁹

Nietypowa i słabo poznana farmakokinetyka sulpirydu jest jednym z czynników leżących u podstaw braku porozumienia dotyczącego dawek równoważnych. Przeważnie przyjmuje się, że stosunek dawek równoważnych chlorpromazyne do sulpirydu mieści się w zakresie 1:2 do 1:3,^{3,25} co wyznacza główną granicę zalecanych dawek na mniej więcej 800-1200 mg/24 h (maksymalnie 1500 mg). Jest to jednak lek, co do którego lekarze nie mogą dojść do porozumienia. Zakładając, że siła działania sulpirydu to zaledwie 75% siły działania chlorpromazyne, eksperci sugerowali identyczny zakres dawek docelowych obydwu leków (300-600 mg/24 h).⁴ Bardzo duże dawki maksymalne zalecane przez BNF (2,4 mg/24 h)⁶ stanowią prawdopodobnie odzwierciedlenie wyników wczesnych badań, w których niekiedy stosowano lek nawet w dawce 3,2 mg/24 h. Nie udowodniono przydatności bardzo dużych dawek, do których należy podchodzić z rezerwą, szczególnie w świetle ulegającego nasyceniu mechanizmu wchłaniania.

Chociaż obliczone wartości są rozbieżne, wśród leków przeciwpsychotycznych sulpiryd jest lekiem o stosunkowo krótkim okresie półtrwania (ok. 6-8 godzin)⁶⁵ i najlepiej jest go stosować trzy razy na dobę. Mimo to za normę przyjęto podawanie leku dwa razy na dobę, jednak w większym stopniu ze względu na wygodę i stosowanie się do zaleceń niż farmakokinetykę.

U niektórych pacjentów sulpiryd może cechować się działaniem sedatywnym, które nie znajduje czytelnego wytłumaczenia w jego znanych cechach farmakologicznych ani metabolicznych (sulpiryd jest wydalany w większości w postaci niezmienionej). Wykraczając poza powszechne typy receptorów, można jednak dostrzec, że pochodne benzamidów oddziałują na receptor γ -hydroksymaślanu (GHB),⁶⁶ co może powodować działania sedatywne. Ponadto sulpiryd bardziej niż inne leki przeciwpsychotyczne o szerszym zakresie działania zwiększa stężenie prolaktyny,^{67,68} czego lekarze byli od dawna świadomi ze względu na większą częstość występowania mlekotoku. Objawy pozapiramidowe mogą nie być jedynym działaniem niepożądanym, które może ulec zła-

godzeniu w przypadku szerszego spektrum interakcji z receptorami; zaś skokowe podwyższenie stężenia prolaktyny może stanowić koszt selektywnego działania wobec receptorów D_2 . Największą częstość występowania hiperprolaktynemii opisano w przypadku amisulpirydu,⁶⁹ bliskiej pochodnej sulpirydu o jeszcze większym powinowactwie do receptora D_2 i selektywności dopaminergicznej.

Stosowanie starszych leków przeciwpsychotycznych: bezpieczeństwo i tolerancja

Przepisywanie leków przeciwpsychotycznych, podobnie jak wszystkich innych leków, wiąże się z koniecznością oceny stosunku ryzyka do przewidywanych korzyści.¹⁹ Na poziomie populacyjnym uzasadnienie stosowania leków przeciwpsychotycznych jest oczywiste. U nieleczonych chorych na schizofrenię obserwuje się skrócenie przewidywanej długości życia w porównaniu z osobami leczonymi.⁷⁰ Patrząc na to z tej perspektywy, korzyści są tak ogromne, że wyraźnie przeważają nie tylko problemy związane z tolerancją, ale nawet z bezpieczeństwem stosowania tej grupy leków. Lekarze muszą jednak przyglądać się temu uważniej, koncentrując się na indywidualnym cierpieniu wynikającym z choroby, zależnym od indywidualnych cech charakterystycznych danej osoby. Ponieważ dostępne dowody niezbicie wskazują na to, że leki przeciwpsychotyczne nie różnią się istotnie między sobą pod względem skuteczności i efektywności działania, głównym kluczem przy świadomym wyborze leku staje się jego tolerancja.

Niektóre niepożądane (inne niż docelowe) działania wspomniano już wcześniej, szczególnie te możliwe do przewidzenia na podstawie znanych działań receptorowych, takie jak sedacja i obniżenie ciśnienia tętniczego. Pełna lista potencjalnych problemów związanych z tolerancją jest jednak długa.⁴² Poniżej omówiono tylko kilka istotnych problemów o większym znaczeniu związanych ze stosowaniem starszych leków.

QTC I NAGŁE ZGONY

Dwadzieścia pięć lat temu Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne zwołało posiedzenie robocze, żeby przyjrzeć się problemowi zespołu nagłej śmierci (sudden death syndrome, SDS), występującemu u osób przyjmujących leki psychotropowe.⁷¹ Niepokój związany z tym powikłaniem od dawna towarzyszył stosowaniu leków przeciwpsychotycznych.⁷² Raport, jakkolwiek pozbawiony jednoznacznych wniosków, poprzedzała zwiększająca się liczba pozycji piśmiennictwa sugerującego wspomnianą zależność. Później zaczęto przypuszczać, że u podstaw tego zjawiska leży wydłużenie odstępu QTc (faza repolaryzacji mięśnia sercowego skorygowana o częstość akcji serca), a ryzyko wynikało z wielogniskowej tachyarytmii, zwanej torsade de pointes. Uważa się, że podłoże farmakologiczne stanowi zablokowanie szybkiego elementu prostowniczych kanałów potasowych (I_{Kr}).

Obecnie oczywiste jest, że u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne można obserwować wydłużenie odstępu QTc^{43,73} i, że mogą to powodować wszystkie leki z tej grupy. Badania epidemiologiczne potwierdzają ponadto zwiększenie ryzyka nagłej śmierci u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne.^{44,74} Fakty te jednak nie są całą potrzebną lekarzom wiedzą.

Wydłużenie odstępu QT może być najlepszym, ale jednak słabym predyktorem poważnych zaburzeń rytmu serca. Ma jeszcze mniejszą wartość w przypadku prognozowania nagłej śmierci,^{75,76} co utrudnia interpretację piśmiennictwa. Na przykład w jednej z badanych prób⁴⁴ nie uwzględniono ekspozycji na leki moczopędne w badanych grupach, co jest związane z najważniejszym czynnikiem zakłócającym interpretację wydłużenia odstępu QT – hipokaliemią.⁷⁷ Chociaż Ray i wsp.⁷⁴ ustalili ważne zależności reakcji od dawki, to opracowany zakres ma niewielkie znaczenie w większości przypadków przepisywania leków, chyba że leki przeciwpsychotyczne są stosowane w nieswoistych celach u osób podatnych na wydłużenie odstępu QTc z powodu, np. choroby niedokrwiennej serca.

Przypadki nagłej śmierci opisywano częściej przy stosowaniu starszych leków, co jednak należy interpretować ostrożnie, ponieważ odzwierciedla raczej częstość ich stosowania a nie ryzyko związane z ich przyjmowaniem. Również stosowanie leków atypowych może mieć znaczenie.⁷⁴ Jest jeszcze jeden czynnik mogący zakłócać widoczne ryzyko przypisywane lekom, być może wystarczająco istotny, aby mógł tłumaczyć to, że przy użyciu skomplikowanych analiz niezależny wpływ leków przeciwpsychotycznych na wydłużenie QTc może być trudny do udowodnienia.⁷⁸ „Nadmierne pobudzenie”, szczególnie w sytuacjach, kiedy konieczne jest doraźne uspokojenie lub podawane są duże dawki leków, samo w sobie może być związane z wydłużeniem odcinka QT.⁷⁹ Uważa się, że wynika to ze zmniejszonego modulującego działania układu przywspółczulnego, co wtórnie naraża serce na niepoohamowane działanie układu współczulnego (wydłużenie współczulne). Utrata ochronnego działania modulującego ze strony nerwu błędnego była skorelowana z nasileniem objawów pozytywnych i czasem trwania choroby.⁸⁰ Wynika z tego, że okoliczności związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą zakłócać zależność między tymi lekami a przypadkami nagłej śmierci, które mogą częściej być przypisywane starszym lekom, nadal preferowanym w kontrolowaniu zaburzeń zachowania. Stosowanie przymusu i leków uspokajających wbrew woli musi zawsze być traktowane jako duże przedsięwzięcie, niosące ze sobą ryzyko poważnych konsekwencji.

Wykonywanie elektrokardiogramu w ramach rutynowych badań medycznych stanowi dobrą praktykę w psychiatrii. Jeżeli jednak bierzemy pod uwagę wyłącznie QTc, nie ma dowodów na to, aby rutynowe badanie EKG było skuteczne w wykrywaniu/przewidywaniu i naturalnie nie jest postępowaniem oszczędnym. O wiele większe znaczenie ma zebranie szczegółowego wywiadu, w tym dotyczącego stosowania innych

leków wydłużających QTc, oraz – co jest kluczowe – wywiadu rodzinnego dotyczącego nagłych przedwczesnych zgonów, chorób serca itp.

POWIKŁANIA MÓZGOWO-NACZYNIOWE U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

W 2004 roku komisje nadzorujące otrzymały dane z randomizowanych badań kontrolowanych, w których oceniano wartość rysperydonu w leczeniu behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia, które sugerowały nieoczekiwane zwiększenie częstości incydentów mózgowo-naczyniowych. Niepokój rozszerzył się na inne nowe leki, rodząc pytanie, czy problem dotyczy leków atypowych, czy, co byłoby jeszcze bardziej zagrażające, jest rezultatem stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

Pojawiające się później dane były sprzeczne, a ich szczegółowe omówienie wykracza poza zakres tego artykułu. Wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają jednak zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w stopniu porównywalnym dla nowszych i starszych leków,⁸¹ być może największe w pierwszych tygodniach ekspozycji.⁸² Zwiększone ryzyko wydaje się utrzymywać, jeżeli weźmiemy pod uwagę tylko udar, chociaż niektóre wyniki sugerują, że stosowanie leków atypowych wiąże się z nieznacznie większym ryzykiem.⁸³ Sacchetti i wsp. stwierdzili jednak, że ryzyko jest największe (być może zwiększone sześciokrotnie) w przypadku pochodnych fenotiazyny i ogólnego osłabienia, a nie w otępieniu.⁸⁴ Uzyskane wyniki były wartościowe, ponieważ w badaniu uwzględniono szacunkowe dane dotyczące udarów w nieprzyjmujących leków przeciwpsychotycznych osób w podeszłym wieku. Dane były zgodne z wynikami z międzynarodowych badań, sugerując, że badana grupa objęła reprezentatywną próbę. Jeżeli wyniki odzwierciedlałyby stan faktyczny, podważałoby to przekonanie, że promazyna jest lekiem bezpiecznym i szczególnie przydatnym u osób w podeszłym wieku.

Należy starannie rozważyć przepisywanie leków przeciwpsychotycznych osobom w podeszłym wieku, szczególnie osłabionym, a wskazania do zastosowania tych leków powinny być dobrze udokumentowane.

ŻYLNNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Żylnna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne wydaje się mniejszym zagrożeniem niż wcześniej sądzono, chociaż wyniki ostatnich badań potwierdzają, że stosowanie leków o małej sile działania wiąże się z większym ryzykiem, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii.⁸⁵ Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem zwiększenia ryzyka zakrzepicy jest przyrost masy ciała, brak ruchu, palenie tytoniu i inne czynniki dotyczące stylu życia, możliwe jednak, że znaczenie ma również wytwarzanie sprzyjających krzepnięciu przeciwciał antykardiolipinowych pod wpływem pochodnych fenotiazyny (szczególnie chlorpromazyny).

REAKCJE ALERGICZNE I TOKSYCZNE

Stosowanie praktycznie wszystkich leków przeciwpsychotycznych było związane z pojedynczymi doniesieniami dotyczącymi reakcji alergicznych, ale największe ryzyko wiąże się z pochodnymi fenotiazyny i, być może ze względu na utrzymującą się dużą częstość stosowania, z chlorpromazyną.

Typowa wysypka skórna przebiegająca ze zwiększonym uciepleniem, świądem i zmianami rumieniowymi pojawia się w 10-14 dni po pierwszej ekspozycji i bezpośrednio po każdej kolejnej. Dotyczy do 10% pacjentów. Zaburzenia czynności wątroby mogą objawiać się jedynie odchyleniami w badaniach laboratoryjnych lub, mniej więcej u 1% leczonych, w formie widocznej żółtaczki. Chociaż często żółtaczkę opisywano w kategoriach reakcji alergicznej, żółtaczka cholestatyczna stanowi również jedno z działań toksycznych.⁶³ Przeważnie przebiega bezobjawowo, chociaż mogą towarzyszyć jej nudności, zmęczenie, świąd. Bardzo rzadko przechodzi w ostrą niewydolność wątroby. Do poważnych powikłań należy również marskość żółciowa, przeważnie związana z lepszym rokowaniem niż marskość idiopatyczna.

U 60-70% pacjentów długotrwale leczonych chlorpromazyną dochodzi do powstania przeciwciał, szczególnie przeciwciał jądrowych. U osób przyjmujących fenotiazyny często obserwuje się zwiększenie stężenia immunoglobuliny poliklonalnej M (IgM).⁸⁶ Znaczenie tych zmian immunopatycznych w dłuższej perspektywie pozostaje niejasne. Chociaż podejrzewano udział chlorpromazyny w patogenezie indukowanego lekami tocznia rumieniowatego układu, to powikłanie jest bardzo rzadkie i stosunkowo łagodne.

Pochodne fenotiazyny stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy czas mogą powodować odkładanie się substancji podobnej do melaniny w tkankach miękkich, skórze, gałkach ocznych i narządach wewnętrznych (melanoza oczno-skórna). Wiele leków przeciwpsychotycznych może uczulać na światło słoneczne, ale ponownie chlorpromazyna cechuje się największym potencjałem w tym zakresie. Jej działaniem niepożądanym jest połączenie działań fototoksycznych i uczulających na światło z działaniem wobec promieniowania UVA, co oznacza, że jasność ma większe znaczenie niż ciepło. W patogenezie tych działań uczestniczy indukowana UV dysocjacja jonów chloru, co stymuluje niszczące działania wolnych rodników.⁸⁷ Należy zalecać stosowanie kremów ochronnych skarżącym się na świąd lub uczucie palenia osobom przyjmującym chlorpromazynę lub inne pochodne fenotiazyny.

Leki przeciwpsychotyczne mogą również powodować toksyczne zahamowanie elementów szpiku kostnego i, rzadko, jego ciężką alergiczną niewydolność. W porównaniu ze szczegółową wiedzą dotyczącą wpływu klozapiny na szpik, stosunkowo niewiele wiadomo na temat długotrwałego wpływu starszych leków przeciwpsychotycznych. Nawet jeżeli rutynowe badania laboratoryjne wykażą, że parametry krwi mieszczą się w normie lub w dolnym jej zakresie, rozsądnie

jest założyć, że u przewlekle leczonych pacjentów przewlekle eksponowanych na neuroleptyki dowolnego rodzaju szpik jest narażony na stres. U leczonych klozapiną pacjentów, u których stosuje się politerapię zmniejszenie liczby neutrofilów powinno oznaczać ostrzeżenie, a priorytetem powinno być zmniejszenie dawek wszelkich dodatkowych leków lub ich odstawienie.

HIPERPROLAKTYNEMIA

Zwiększenie stężenia prolaktyny przypisywano wszystkim starszym lekom przeciwpsychotycznym i wielu nowszym, w przypadku których to działanie wydaje się niewielkie lub nie występuje. Nie można jednak prawdopodobieństwa spowodowania hiperprolaktynemii wykorzystać do podziału leków przeciwpsychotycznych na typowe i atypowe. Te nowsze leki, w przypadku których skłonność do powodowania hiperprolaktynemii wydaje się ograniczona lub nie występuje, to przede wszystkim leki o niewielkiej sile działania, charakteryzujące się szybką dysocjacją (od receptorów D_2), przede wszystkim klozapina i być może kwetiapina. Do innych należą leki o małej sile działania charakteryzujące się szerokim profilem wiązania, stosowane w (stosunkowo) niewielkich dawkach (np. olanzapina). Podobny wzorzec będzie prawdopodobnie dotyczył starszych leków, przy równie rygorystycznym dawkowaniu. Kliniczne znaczenie hiperprolaktynemii było przekonująco tłumaczone,⁸⁸ jednak pozostaje niejasne.

OBJAWY POZAPIRAMIDOWE

Objawy pozapiramidowe zsunęły się (lub zostały zepchnięte) z listy potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, jednak oczywiście całkowicie nie zniknęły. Częstość niektórych ostrych EPS, szczególnie ostrych dystonii, niewątpliwie uległa zmniejszeniu wobec coraz częstszego stosowania nowszych leków. Odzwierciedla to prawdopodobnie jednocześnie różnice farmakologiczne (np. mniejszą siłę działania/większy zakres interakcji z receptorami) i stosowanie mniejszych dawek niż kiedyś w przypadku starszych leków. Różnice w stosowaniu leków mogą również tłumaczyć zmniejszenie częstości występowania późnych zaburzeń ruchowych, co jednak należy potwierdzić. Najważniejszym teoretycznym i praktycznym problemem dla klinicystów są objawy parkinsonowskie, ponieważ ich uporczywy charakter i szeroki zakres nigdy nie został w pełni doceniony. Kliniczne metody odróżniania objawów parkinsonowskich od wynikających z samej choroby psychicznej i innych podobnych zjawisk nadal nie cechują się udowodnioną wiarygodnością. Niemniej dysponujemy dowodami na to, że objawy parkinsonowskie są równie ważnym czynnikiem ryzyka.⁸⁹ We wcześniejszym artykule¹⁹ autor wyjaśniał, dlaczego objawy parkinsonowskie nadal mają największe znaczenie, oraz omawiał specjalistyczne źródła dotyczące doniesień klinicznych.³⁴

NAJMNIEJSZA SKUTECZNA DAWKA

Chociaż wszyscy zgadzają się z tym, że leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi powinno oscylować wokół najmniejszej skutecznej dawki (tab. 1-3), to przeważnie pozostaje niewyjaśnione, co to oznacza i w jaki sposób ten stan osiągnąć. W przypadku starszych leków przeciwpsychotycznych jest to częściowo spowodowane tym, że nie dysponujemy danymi potrzebnymi do skonstruowania algorytmów dawek w obliczu bardzo zmiennej farmakokinetyki i typów reakcji, a także częściowo ze względu na to, że polityka dotycząca leczenia utrudnia jego idealne planowanie. W tradycyjnych warunkach psychiatrzy często działają pod presją wczesnego wypisu ze szpitala, chociaż czas do uzyskania poprawy jest w rzeczywistości dłuższy. Ten deficyt jest pokrywany zwiększaniem dawek. W warunkach domowych lub opieki środowiskowej istnieje z kolei presja upewnienia się, że leczenie jest wystarczające w stopniu chroniącym przed domniemanym ryzykiem i umożliwiającym zwalczanie ostrych objawów.

Intuicyjne, ale oparte na słabych przesłankach założenie leżące u podstaw szybkiej eskalacji dawek opiera się na przypuszczeniu, że proporcjonalnemu skróceniu ulegnie czas reakcji. Systematyczny przegląd doprowadził do powtórzenia wczesnych wyników, zgodnie z którymi do największego zmniejszenia psychotycznych objawów schizofrenii dochodzi w pierwszym tygodniu leczenia.^{90,91} Jednak zgodnie ze zdaniem autora odzwierciedla to w większym stopniu nie zasadnicze leczenie, ale nieswoiste korzystne efekty dotyczące lęku i ogólnego wzbudzenia, co prowadzi do ustąpienia „napędu” podsycającego objawy psychotyczne. Pogląd ten udowodniono eksperymentalnie.⁹² Zatem najważniejsze jest unikanie szybkiego zwiększania dawek w pierwszym lub dwóch pierwszych tygodniach leczenia, szczególnie ze względu na to, że parametry farmakokinetyczne w tym czasie są niestabilne i zmieniają się przy wielokrotnym stosowaniu leku, które może ułatwiać rozwój tolerancji. Ważne jest również, aby pamiętać, że z farmakologicznego punktu widzenia największe zwiększenie dawki ma miejsce od punktu zero do dowolnej dawki początkowej, niezależnie od jej wielkości.

Zatem podstawowym celem w ciągu pierwszych kilku dni leczenia powinno być dążenie do jak najlepszej tolerancji i jak najmniejszej ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne.

Drugim założeniem, z którego zrezygnowano, było pojęcie „progu neuroleptycznego”. Opierało się na prostej, intuicyjnej zasadzie, zgodnie z którą po uzyskaniu pewnego progu wysycenia receptorów D_2 nastąpiło przekroczenie wymaganej dawki terapeutycznej i progu występowania działań niepożądanych, co klinicznie przejawiałoby się występowaniem mało nasilonych objawów pozapiramidowych, przy czym najczęściej wskazywano na zmiany charakteru pisma.⁹³ Obecnie przyjmuje się, że dowolny kliniczny objaw zaliczany do grupy dysfunkcji pozapiramidowych ma być przyczyną ostrożnego zmniejszania dawki w dążeniu do jak największych korzyści przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka EPS.

Zasadę tę potwierdzają badania obrazowe.⁹⁴ We wczesnych latach 90. XX wieku ponownie rozważono te poglądy tylko po to, aby je obalić wraz z wprowadzeniem nowych leków, które miały nieuzasadnioną, zbyt pozytywną opinię. Zmiana charakteru pisma rzeczywiście obrazuje realność problemu, jednak zasada niezwiększania dawek aż do prawdopodobnego wystąpienia EPS może być odniesiona do aktualnych dawek. Nieprzekraczanie dawek do poziomu, przy którym mogą pojawiać się EPS, stanowi zasadę dobrej praktyki klinicznej. Obecnie zachęca się lekarzy, aby zalecenia BNF dotyczące zwiększania dawek (np. co 3 dni i tak dalej) traktowali, w większości przypadków, jak odzwierciedlenie maksymalnych standardów.⁶

Podsumowanie

Stosowanie starszych leków przeciwpsychotycznych nie jest trudniejsze czy bardziej ryzykowne niż stosowanie nowszych leków. Być może trudność z lekami przeciwpsychotycznymi polega na próbach obalenia mitu, który obowiązywał przez ostatnie 20 lat – że istnieje grupa leków niewątpliwie lepsza od wcześniej stosowanych. Jediną niedłłączną cechą leków przeciwpsychotycznych jest to, że jako grupa są trudne do stosowania, zarówno dla przepisujących je lekarzy, jak i leczonych nimi chorych. Postrzeganie leków przeciwpsychotycznych jako wyzwania terapeutycznego jest pierwszym krokiem w zdobyciu umiejętności jak najlepszego ich wykorzystywania, która powinna stanowić element podstawowych kompetencji każdego psychiatry.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 337–350. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Owens DGC (2012) Meet the relatives: a reintroduction to the clinical pharmacology of 'typical' antipsychotics (Part 1). *Advances in Psychiatric Treatment* 18: 323-336.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al (1978) Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1 (8069): 848-51.
- 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.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry* 167: 686-93.
- Wyatt RJ (1976) Biochemistry and schizophrenia (part IV). The neuroleptics - their mechanisms of action: a review of biochemical literature. *Psychopharmacology Bulletin* 12: 5-50.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society (2012) *British National Formulary* (63 March). BMJ Group & Pharmaceutical Press.
- Jorgensen A (1980) Pharmacokinetic studies in volunteers of intravenous and oral cis (Z)-flupentixol and intramuscular cis (Z)-flupentixol decanoate in Viscolec. *European Journal of Clinical Pharmacology* 18: 355-60.
- Reiter PJ (1969) On flupentixol, an antidepressant of a new chemical group. *British Journal of Psychiatry* 115: 1399-402.
- Hall P, Coleman J (1973) Flupentixol in the treatment of depressive states. *British Journal of Psychiatry* 122: 120-1.
- Predescu V, Ciurezu T, Timofte G, et al (1973) Symptomatic relief with flupentixol (Fluanxol) of the anxious-algetic-depressive syndrome complex in neurotic states: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 49: 15-27.
- Frolund F (1974) Treatment of depression in general practice: a controlled trial of flupentixol ('Fluanxol'). *Current Medical Research and Opinion* 2: 78-89.
- Gruber AJ, Cole JO (1991) Antidepressant effects of flupentixol. *Pharmacotherapy*, 11: 450-9.
- Trueman HR, Valentine MG (1974) Flupentixol decanoate in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 124: 58-9.
- Becker D, Grinberg Y, Weizman A, et al (2002) Association between flupentixol treatment and emergence of manic symptoms. *European Psychiatry* 17: 349-52.
- Wistedt B, Ranta J (1983) Comparative double-blind study of flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67: 378-88.
- Young JPR, Hughes WC, Lader MH (1976) A controlled comparison of flupentixol and amitriptyline in depressed outpatients. *BMJ* 1: 1116-8.
- Hertling I, Philipp M, Dvorak A, et al (2003) Flupentixol versus risperidone: subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 47: 37-46.
- Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, et al (2004) Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 1537-45.
- 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.
- Ban TA, Ferguson K, Lehmann HE (1963) The effect of clopenthixol on chronic psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry* 119: 984-5.
- Wolpert A, Sheppard C, Merlis S (1967) An early clinical evaluation of clopenthixol in treatment-resistant female schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 124: 702-5.
- Nolen WA (1983) Dopamine and mania: the effects of trans- and cislophenixol in a double-blind pilot study. *Journal of Affective Disorders* 5: 91-96.
- Gravem A, Engstrand E, Guleng RJ (1978) Cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol (Sordinol) in chronic psychotic patients: a double-blind clinical investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 58: 384-8.
- Heikkila L, Eliander H, Vartiainen H, et al (1992) Zuclopenthixol and haloperidol in patients with acute psychotic states: a double-blind, multicentre study. *Current Medical Research and Opinion* 12: 594-603.
- 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.
- Serafini EA, Collins S, Clark ML (1972) Haloperidol, clopenthixol, and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 154: 31-42.
- Baldessarini RJ, Katz B, Cotton P (1984) Dissimilar dosing with highpotency and low-potency neuroleptics. *American Journal of Psychiatry* 141: 748-52.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al (2003) Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders: introduction - methods, commentary and summary. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (suppl 12): 1-100.
- Hyttel J, Larsen JJ, Christensen AV, et al (1985) Receptor-binding profiles of neuroleptics. In *Dyskinesia: Research and Treatment* (eds DE Casey, TN Chase, AV Christensen, et al): 9-18. Springer-Verlag.
- 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.
- Rosenheck RA (2005) Effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatric Services* 56: 85-92.
- Largent BL, Wikstrom H, Gundlach AL, et al (1987) Structural determinants of sigma receptor affinity. *Molecular Pharmacology* 32: 772-84.
- Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, et al (2008) Pharmacology and therapeutic potential of sigma (1) receptor ligands. *Current Neuropharmacology* 6: 344-66.
- Owens DGC (1999) *A Guide to the Extrapyrmidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge University Press.
- de Haan L, Bruggen MD, Lavalaye J, et al (2003) Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomised, double-blind study. *American Journal of Psychiatry* 160: 303-9.
- Rosebush PI, Mazurek MF (1999) Neurologic side-effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol and risperidone. *Neurology* 52: 782-5.
- Oosthuizen P, Emsley RA, Turner J, et al (2001) Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *Journal of Psychopharmacology* 15: 251-5.
- Kapur S, Zipursky R, Roy P, et al (1997) The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berlin)* 131: 148-52.
- Davis JM, Chen N (2004) Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24: 192-208.

40. Kudo S, Ishizaki T (1999) Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clinical Pharmacokinetics* 37: 435-56.
41. de Leon J, Diaz FJ, Wedlund P, et al (2004) Haloperidol half-life after chronic dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24: 656-60.
42. 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.
43. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al (2000) QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355: 1048-52.
44. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al (2002) Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *British Journal of Psychiatry* 180: 515-22.
45. Schwarz C, Hartung B, Leucht S (2005) Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 2: CD003083 (doi: 10.1002/14651858.CD003083.pub2).
46. Sekine Y, Rikihisa T, Ogata H, et al (1999) Correlations between in vitro affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 55: 583-7.
47. Galizzi J-P, Fosset M, Romey G, et al (1986) Neuroleptics of the diphenylbutylpiperidine series are potent calcium channel inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Science* 83: 7513-7.
48. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, et al (1999) Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *European Journal of Pharmacology* 368: 277-83.
49. Sims AC, Burnside IG (1975) Activity in chronic schizophrenic patients: comparison of pimozide with fluphenazine in a double blind trial. *Psychological Medicine* 5: 161-4.
50. Wilson LG, Roberts RW, Gerber CJ, et al (1982) Pimozide versus chlorpromazine in chronic schizophrenia: a 52 week double-blind study of maintenance therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 43: 62-5.
51. Claveria LE, Teychenne PF, Calne DB, et al (1975) Tardive dyskinesia treated with pimozide. *Journal of Neurological Sciences* 24: 393-401.
52. McCreadie RG, Dingwall JM, Wiles DH, et al (1980) Intermittent pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 137: 510-7.
53. McCreadie R, Mackie M, Morrison D, et al (1982) Once weekly pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 140: 280-6.
54. Jeste DV, Potkin SG, Sinha S, et al (1979) Tardive dyskinesia: reversible and persistent. *Archives of General Psychiatry* 36: 585-90.
55. Committee on Safety of Medicines (1990) Cardiotoxic effects of pimozide. *Current Problems in Pharmacovigilance* 29: 1.
56. Riding BE, Munro A (1975a) Pimozide in monosymptomatic psychosis. *Lancet* 1 (7903): 400-1.
57. Riding BE, Munro A (1975b) Pimozide in the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 52: 23-30.
58. Manschreck TC, Khan NL (2006) Recent advances in the treatment of delusional disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 51: 114-9.
59. Abhijnhan A, Adams CE, David A, et al (2007) Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 1: CD001718 (doi: 10.1002/14651858.CD001718.pub2).
60. Strange PG (2001) Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side-effects. *Pharmacological Reviews* 53: 119-33.
61. Naber D, Lambert M (2009) The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 23: 649-59.
62. Wiesel FA, Alfredsson G, Ehrnebo M, et al (1980) The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 17: 385-91.
63. Owens DGC (1998) Drug treatment of schizophrenia. In *Seminars in General Adult Psychiatry* (Vol 1) (eds G Stein, G Wilkinson): 381-453. Gaskell.
64. Bressolle F, Bres J, Faure-Jeantis A (1992) Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81: 26-32.
65. Jorgensen A (1986) Metabolism and pharmacokinetics of antipsychotic drugs. In *Progress in Drug Metabolism* Vol 9 (eds JW Bridges, LF Chasseaud): 117-74. Taylor & Francis.
66. Ratomponirina C, Gobaile S, Hode Y, et al (1998) Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells. *European Journal of Pharmacology* 346: 331-7.
67. Mannisto PT, Korttila K, Seppala T (1978) Serum prolactin levels after a single and subchronic oral administration of chlorpromazine and sulpiride: a cross-over study in healthy volunteers. *Arzneimittel- Forschung* 28: 76-8.
68. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Gullberg B, et al (1984) Time course for effects of sulpiride and chlorpromazine on monoamine metabolites and prolactin levels in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 311: 75-92.
69. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, et al (2008) Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology* 22 (suppl): 56-62.
70. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN 11 study). *Lancet* 374: 620-7.
71. Simpson GM, Jefferson J, Davis J, et al (1987) Report of the American Psychiatric Association Task Force on Sudden Death. American Psychiatric Association.
72. Hollister LE, Kosce JC (1965) Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 192: 1035-8.
73. Ray WA, Meredith S, Purushottam BT, et al (2001) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of General Psychiatry* 58: 1161-7.
74. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al (2009) Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine* 360: 225-35.
75. Shah RR (2005) Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsades de pointes? *Journal of Electrocardiology* 38: 10-8.
76. Sager PT (2008) Key clinical considerations for demonstrating the utility of preclinical models to predict clinical drug-induced torsades de pointe. *British Journal of Pharmacology* 154: 1544-9.
77. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ, et al (2003) Antipsychotics, HERG and sudden death. *British Journal of Psychiatry* 182: 171-2.
78. Ramos-Rios R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, et al (2010) QTc interval in a sample of long-term schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 116: 35-43.
79. Bar K-J, Koschke M, Boettger MK, et al (2007) Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Research* 95: 115-23.
80. Bar K-J, Letzsch A, Jochum T, et al (2005) Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 39: 519-27.
81. Trifiro G, Spina E, Gambassi G (2009) Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacology Research* 59: 1-12.
82. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts ACG, et al (2009) Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology* 23: 909-14.
83. Douglas IJ, Smeeth L (2008) Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 337: a1227 (doi:10.1136/bmj.a1227).
84. Sacchetti E, Trifiro G, Caputi A, et al (2008) Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of Psychopharmacology* 22: 39-46.
85. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J (2010) Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 341: e4245.
86. Canoso RT, de Oliveira RM, Nixon RA (1990) Neuroleptic-associated autoantibodies: a prevalence study. *Biological Psychiatry* 27: 863-70.
87. Moore DE (2002) Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanisms, presentation and management. *Drug Safety* 25: 345-72.
88. Dursun SM, Wildgust HJ, Strickland P, et al (2008) The emerging physical health challenges of antipsychotic associated hyperprolactinaemia in patients with serious mental illness. *Journal of Psychopharmacology* 22 (2 suppl): 3-5.
89. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al (2008) Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *British Journal of Psychiatry* 193: 279-88.
90. National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group (1964) Phenothiazine treatment in acute schizophrenia: effectiveness. *Archives of General Psychiatry* 10: 246-61.
91. Agid O, Kapur S, Arenovich T, et al (2003) Delayed-onset hypothesis of antipsychotic onset - a hypothesis tested and rejected. *Archives of General Psychiatry* 60: 1228-35.
92. Johnstone EC (1979) The clinical implications of dopamine receptor blockade in acute schizophrenia. In *Proceedings of an International Symposium on Neuroleptics and Schizophrenia*, Cambridge 1978 (ed JM Simister): 21-8. Lundbeck.
93. Haase HJ (1961) Extrapyramidal modification of fine movements: a 'conditio sine qua non' of the fundamental neuroleptic action of neuroleptic drugs. *Review of Canadian Biology* 20: 425-49.
94. Farde L, Norstrom AL, Wiesel FA, et al (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side-effects. *Archives of General Psychiatry* 49: 538-44.