

## Novi antipsihotici

### *New Antipsychotics*

Ljubomir Hotujac<sup>1</sup>, Margita Rušinić<sup>2</sup>, Stela Subotičanec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

<sup>2</sup>PLIVA d.d., MEDICUS, Edukacijski centar

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

**Sažetak** Antipsihotici, što su se pojavili na tržištu nakon klorzapina, a sintetizirani su na temelju opaženog kliničkog učinka i farmakološkog profila djelovanja klorzapina, nazivani su različito: „noviji antipsihotici“, „novi antipsihotici“, „atipični antipsihotici“ i „antipsihotici druge generacije“. Naziv antipsihotici druge generacije (ADG) po svemu sudeći najprikladniji je pa je uglavnom i prihvaćen kad se govori o ovoj heterogenoj skupini lijekova što se klinički rabe za gotovo iste indikacije. Razlozi za takav stav leže u činjenicama da je, prvo, upitno je li razlikovanje tipičnih i atipičnih antipsihotika znanstveno opravdano. Nadalje, ni svi ovi lijekovi nisu više novi (ili noviji), niti farmakološki ili klinički identični, već imaju različite farmakološke i kliničke učinke. Međutim, ostaje činjenica da su svi oni pripadnici druge generacije antipsihotičkih lijekova. Ovdje će se opisati: amisulprid, klorzapin, olanzapin, kветiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin i aripiprazol koji su do sada licencirani u bar jednoj zemlji Europske unije ili u Sjedinjenim Američkim Državama, i iloperidon koji je u zadnoj fazi kliničkog ispitivanja.

**Ključne riječi:** antipsihotici, liječenje

**Summary** Antipsychotics that emerged on the market after clozapine, synthesized on the basis of observed clinical efficacy and pharmacological profile of clozapine activity, have got various names: "newer antipsychotics", "new antipsychotics", "atypical antipsychotics" and "second generation antipsychotics". The name "second generation antipsychotics" (SGA) is, according to all data, the most appropriate, so it has become generally accepted when speaking about this heterogeneous group of medications, which is clinically used for almost identical indications. Reasons for such attitude lie in the facts that it is questionable whether the distinction between typical and atypical antipsychotics is scientifically justified. Furthermore, all these drugs are not new (or newer) any more, and are not pharmacologically and clinically identical, but have different pharmacological and clinical efficacy. However, the fact remains that they all belong to the second generation of antipsychotic drugs. Here are described: amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertindole, ziprasidone, zotepine and aripiprazole, up to now licensed in at least one country of the European Union or in the USA, as well as iloperidone, which is in the final phase of clinical research.

**Key words:** antipsychotics, treatment

### *Antipsihotički lijekovi druge generacije*

Suvremeno liječenje psihotičnih poremećaja počelo je 1952. god. otkrićem antipsihotičkih svojstava klorpromazina u shizofrenih bolesnika. Isprva je klorpromazin nazvan neuroleptičkim lijekom zbog svoga učinka na psihomotoričku imobilizaciju. Pretpostavljalo se tada da su terapijska antipsihotička svojstva i nepovoljni motorički efekti nužno povezani. Stoga su klorpromazin i brojni antipsihotički pripravci koji su ga slijedili smatrani klasom neuroleptičkih lijekova u kojima su terapijski učinci neodvojivi od ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) koje su izazivali (1).

Ove su nuspojave bile velik problem u terapiji jer su svojim neugodnim učinkom odbijale bolesnika i smanjivale

njegovu suradljivost, stigmatizirale su ga i stoga su nastajali česti prekidi terapije s konsekutivnim pogoršanjem psihoze i ponovnom potrebom hospitalizacije. Stope prevalencije za različite oblike EPS-a jako variraju, budući da pojavnost tih nuspojava ovisi o brojnim kliničkim i terapijskim varijablama. Procjenjuje se da će se te nuspojave pojaviti u 15-31% bolesnika, iako prevalencija može biti mnogo viša, čak u do 60% bolesnika liječenih antipsihoticima prve generacije (2). EPS uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju, a najteži je oblik EPS-a tardivna diskinezija (TD), koja može postati ireverzibilna. Njezina je incidencija oko 5% na godinu (3). Antipsihotici prve generacije ne ublažavaju sve simptome i oštećenja funkcija što ih uzrokuje shizofrenija. Oko 50% bolesnika ima perzistirajuće ili rezidualne simptome i invaliditete usprkos terapiji (4), a oko 20% bolesnika doživljava recidiv usprkos uzimanju odgovarajućih doza lijekova (5). Stoga, unatoč svim naporima za učinkovito

liječenje, značajan dio takvih bolesnika ostaje teško oštećen i s čestim recidivima, zahtijevajući hospitalizaciju, što stvara znatne neugode i trpljenje bolesnika i njihovih obitelji, uz značajno ekonomsko opterećenje za sustave mentalnog zdravlja (6).

To je zajedno važan razlog za kreiranje novih antipsihotika koji će svojom djelotvornošću i podnošljivošću značajno nadmašiti one iz prve generacije.

Kada je 60-ih godina prošlog stoljeća sintetiziran klopapin, ubrzo je otkriveno da ima dobro antipsihotičko djelovanje, ali bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Stoga je klopapin, koji je svojom odsutnošću EPS-a „odstupao“ od profila djelovanja ranijih antipsihotika, i nazvan atipičnim. Klopapin je potom postao prototipom druge generacije antipsihotika, pa je tako, „sebi na sliku i priliku“ usmjerio razvoj antipsihotika na traženje lijekova koji imaju iste povoljne kliničke učinke, ali bez rizika od agranulocitoze, što se može pojaviti pri terapiji klopapinom i bez EPS-a koji prate liječenje prvom generacijom antipsihotika.

## Farmakologija antipsihotika druge generacije

Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da je antipsihotički učinak antipsihotika prve generacije posljedica njihova blokiranja  $D_2$  dopaminskih receptora u limbičkom sustavu, dok redukcija aktivnosti u strijatumu izaziva EPS uključujući i tardivnu diskineziju. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemije.

Po čemu se antipsihotici druge generacije (ADG) razlikuju od onih prve? Razlike su velike i bitne i sastoje se u ovome:

1. Većina ADG-a blokira dopaminske, ali i serotoninske receptore, samo što je u principu blokiranje serotoninskih receptora znatno izraženije od blokiranja dopaminskih receptora.
2. ADG pokazuju određenu selektivnost za pojedine skupine neurona, pa tako znatno jače blokiraju dopaminske neurone u regiji A10 koji pripadaju mezo-kortikolimbicima sustavu za koji pretpostavljamo da je odgovoran za nastajanje shizofrenije, a znatno manje blokiraju A9 skupinu neurona u strijatumu, što je odgovorno za nastajanje EPS-a.
3. Znatno bolje djeluju na negativne i kognitivne simptome, što je ključno za povoljan terapijski uspjeh.

Osim afiniteta za dopaminske i relativno većeg afiniteta za serotoninske (5HT-1a,2a,c,3,6,7) i noradrenalinske (alfa 1,2) receptore oni mogu utjecati na funkcije ponašanja posredovane glutamatskim receptorima (7). Naglašeno farmakološko svojstvo kao ključno za određivanje atipične aktivnosti jest omjer između antagonizma D-2 i 5HT-2a-receptora. Tipično je za ADG, s izuzetkom amisulprida, da oni znatno jače blokiraju 5 HT-2a-receptore od onih dopaminskih, D2-receptora (8).

ADG nisu homogena skupina, već su farmakološki dosta različiti. Neki su od njih strukturalno slični klopapinu (npr. olanzapin, kvetiapin i zotepin), dok drugi, npr., risperidon i sertindol imaju različitu kemijsku strukturu.

Dostupne studije pokazuju da antipsihotici druge generacije imaju učinke koji se jasno mogu razlikovati od onih tradicionalnih antipsihotika, a u nekim se slučajevima mogu razlikovati i međusobno. Za ADG postoji jasna granica između doza prediktivnih za antipsihotički učinak i doza prediktivnih za ekstrapiramidne nuspojave. U studijama diskriminacije lijekova olanzapin može zamijeniti klopapin (7), što međutim ne vrijedi za risperidon. Amisulprid se razlikuje od ostalih ADG-a, ali i od antipsihotika prve generacije (9). Očito je da ADG nemaju identičan farmakološki profil i mogu imati različite mehanizme djelovanja.

## Pojedini lijekovi iz skupine ADG-a

### Klopapin

Klopapin je prvi antipsihotik za učinkovito liječenje simptoma shizofrenije s minimalnim rizikom od pojave ekstrapiramidnih simptoma i porasta prolaktina (10). U ranim studijama pokazao se učinkovitijim nego tradicionalni antipsihotički lijekovi (11). U novije vrijeme klopapin se pokazao efikasnijim za shizofreniju rezistentnu na terapiju nego prva generacija antipsihotika (12). Klopapin je također pokazao terapijske efekte izvan psihotičnih simptoma, uključujući utjecaj na negativne simptome, specifične kognitivne deficite i suicidalno ponašanje (13). Postoje dokazi da je učinkovit kod tardivne diskinezije, tardivne distonije (14) i bipolarnog poremećaja rezistentnog na terapiju (15). Čini se da prednosti lijeka rezultiraju iz činjenice da ne blokira receptore nigrostrijatalnog dopamina ( $D_2$ ) u bazalnim ganglijama kao klasični antipsihotici. Međutim, još je nejasno koja su od mnogih farmakoloških svojstava klopapina odgovorna za njegov klinički profil. Neki autori smatraju da je njegov snažni antiserotoninergički učinak osnova njegove terapijske djelotvornosti, dok drugi smatraju da je to dopaminergički  $D_1$ -antagonizam, njegove antiadrenergičke osobine, pa čak i da tomu pridonose njegovi antimuskarinski efekti (7). Nažalost, otkrilo se da klopapin može uzrokovati agranulocitozu u oko 0,8% bolesnika koji su primali lijek najmanje 6 mjeseci (16). Zbog svog afiniteta za adrenergičke i histaminergičke receptore klopapin uzrokuje značajnu sedaciju i hipotenziju. To zahtijeva niske početne doze uz postupno titriranje. Antimuskarinski efekti klopapina uzrokuju tahikardiju i konstipaciju.

Terapija klopapinom također je povezana s povećanjem tjelesne težine. Zbog rizika od agranulocitoze, primjena klopapina u mnogim je zemljama ograničena na liječenje bolesnika koji ne podnose ili ne odgovaraju na bar dva druga antipsihotika, a psihijatri ne preporučuju njegovu uporabu kao terapiju prvog izbora. Zanimljivo je opažanje da u nekih bolesnika za puni učinak klopapina treba proteći i do 12 tjedana, a katkad i do 24 tjedna (17).

Dvije dugoročne kontrolirane studije usporedbe klozapina s konvencionalnim antipsihotičkim lijekovima našle su prednosti klozapina, što su se očitovale u boljim psihosocijalnim i funkcionalnim rezultatima (18). Iako ne pretjeran, opaženi je učinak bio trajan i potvrđivao je isplativost primjene (19).

Doze u Sjedinjenim Državama otprilike su dvostruko više od prosječnih dnevnih doza u Europi (200-300 mg/dan). Neke od nuspojava klozapina, kao što su konvulzije, zbunjenost i seksualne disfunkcije, povezane su s dozom ili razinom u plazmi. Međutim, povećanje tjelesne težine nije se pokazalo ovisnim o dozi. Najnoviji izvještaji o optimalnim razinama u plazmi pokazuju da se razine kreću između 200 i 250 µg/ml, iako je dosta bolesnika dobro odgovorilo i na niže koncentracije (20).

## Amisulprid

Amisulprid je supstituirani benzamid i antagonist  $D_2$  i  $D_3$  receptora. Eliminacija je bifazična s poluživotom eliminacije od oko 12 sati. U bolesnika s pozitivnim simptomima više doze (400-800 mg/dan) amisulprida smanjuju psihotične simptome slično dozi haloperidola od 5 do 40 mg/dan ili dozi flupentiksola od 25 mg/dan (21). U akutnih shizofrenih bolesnika amisulprid je djelovao na afektivne simptome bolje od haloperidola i flupentiksola (22). U studijama bolesnika s predominantno negativnim simptomima shizofrenije amisulprid je u dozi 50 do 300 mg/dan bio učinkovitiji od placeba (23). Činjenica da su niže doze amisulprida smanjivale negativne simptome pokazuje da istodobni antagonizam  $5-HT_{2A}$  i  $D_2$  receptora nije presudan za ublažavanje negativnih simptoma, odnosno za malu učestalost ekstrapiramidnih simptoma. Iako su doze amisulprida do 1200 mg davane u starijim kliničkim studijama, takve visoke doze danas se smatraju nepotrebnima (24). EPS izazvani amisulpridom povezani su s dozom. U komparativnim studijama učestalost EPS-a bila je niža nego ona uzrokovana haloperidolom, flupentiksolum ili flufenazinom. Međutim, kod viših doza incidencija štetnih neuroendokrinih događaja bila je slična onima kao u bolesnika liječenih risperidonom (25). Amisulprid je također provocirao viši rast prolaktina nego haloperidol i flupentiksolum (24). Amisulprid izaziva manje tardivne diskinezije nego haloperidol tijekom dugotrajnog liječenja bolesnika sa shizofrenijom (24). Novija studija je otkrila da je amisulprid povezan sa značajno manjim porastom tjelesne težine nego risperidon (25).

## Kvetiapin

Ovaj derivat dibenzotiazepina strukturalno nalikuje klozapinu, ali ima neke razlike u pretkliničkoj farmakologiji (26). Kvetiapin djeluje na velik broj receptora. Ima afinitet za serotoninske ( $5HT_2$ ) i za dopaminske receptore ( $D_1$  i  $D_2$ ). Nema znatnijeg afiniteta za muskarinske kolinergičke receptore (26). Do sada nisu identificirani aktivni metaboliti. Ima kratak poluživot (oko 3 do 6 sati), ali usprkos tomu, klinički pokus učinkovitosti doze

kvetiapina od 450 mg na dan, raspoređenih u dvije ili tri odijeljene doze, potvrdio je mogućnost doziranja dva puta na dan. Preporučene doze inače variraju od 150 do 750 mg na dan, a prilagođavanje doze temelji se na brižljivu kliničkom opažanju. U studijama se kvetiapin pokazao boljim od placeba i usporedivim sa standardnim antipsihoticima kao što su klorpromazin i haloperidol (27). Čini se da kvetiapin ima slabiji učinak na negativne simptome od nekih drugih ADG-a. Rizik izazivanja akutnih EPS-a nije veći nego kod placeba, što je pokazalo da postoji slična smanjena mogućnost izazivanja tardivne diskinezije. To je potkrijepljeno rezultatima jednogodišnje otvorene studije u starijih bolesnika sa psihotičnim simptomima (28). Zbog prolaznog porasta jetrenih enzima, omaglice i ortostatske hipotenzije, osobito u prvim danima terapije, pri uvođenju se preporučuje polagano povišenje doze. Kvetiapin ne dovodi do trajnijeg porasta prolaktina u ljudi (29). Razvijanje katarakte primijećeno je u toksikološkim studijama u pasa, pa je stoga u uputama u nekim zemljama savjetovano praćenje bolesnika zbog eventualne pojave zamucenja leće. Kvetiapin može također uzrokovati porast tjelesne težine (30). Nije potvrđena dugotrajna učinkovitost kvetiapina u prevenciji recidiva. Međutim, u otvorenim studijama bio je djelotvoran u održavanju kliničkih poboljšanja u bolesnika koji su pokazali početni odgovor na terapiju, sugerirajući dugotrajniju djelotvornost. Za kvetiapin je nađeno da ima prednosti u starijih bolesnika sa psihotičkim poremećajima te kod psihoze izazvane lijekovima u Parkinsonovoj bolesti (31).

## Olanzapin

Olanzapin nalikuje klozapinu i po kemijskoj strukturi i po farmakološkom profilu. Olanzapin ima plazmatski poluživot od oko 30 sati. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, preporučuju se doze lijeka od 5 do 20 mg/dan, s optimalnom početnom dozom za većinu bolesnika od 10 mg/dan. Olanzapin je izuzetno dobro klinički ispitan, i placebom kontroliranim, i aktivnim usporednim studijama (32). U velikoj, multicentričnoj studiji tijekom 6 tjedana s gotovo 2000 bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem, olanzapin u dozi 10-15 mg ( $\pm 2,5$ )/dan bio je znatno bolji od haloperidola od 10 mg, što se vidjelo u totalnim skorovima BPRS-a i PANSS-a i usporedivo učinkovit kao haloperidol u dozi od  $15 \pm 5$  mg (33). Negativni simptomi i depresivni simptomi bolje su odgovarali na olanzapin nego na haloperidol. Noviji podaci pokazuju da olanzapin može imati pozitivan učinak na kognitivnu funkciju (34). Svi terapijski učinci olanzapina održavaju se tijekom dužih razdoblja, kao što su pokazale jednogodišnje ekstenzivne studije usporedbe s placebom i haloperidolom (32). U svim kliničkim pokusima i u svim razinama doziranja, ekstrapiramidni simptomi izazvani olanzapinom, osim akatizije, nisu bili izraženiji nego kod pacijenata na placebu (33, 35). Olanzapin je povezan sa značajno nižim rizikom od tardivne diskinezije nego haloperidol (36). Olanzapin se pokazao osobito uspješnim u bolesnika sa afektivnim simptomima i kognitivnim oštećenjima.

Kao i kod većine antipsihotika druge generacije (30), liječenje olanzapinom, čini se, dovodi do porasta tjelesne težine tj. 7% iznad početne težine, prema FDA uputama u značajnom broju bolesnika (33, 37). Po svemu sudeći povećanje tjelesne težine ne ovisi o dozi. Noviji podaci pokazuju da olanzapin u bolesnika izaziva značajno manji porast prolaktina od haloperidola ili risperidona (38). Laboratorijski nalazi uključuju prolazno povišenje jetrenih enzima. Unatoč sličnostima s klozapinom, nema indikacija da olanzapin s klozapinom dijeli rizik od izazivanja krvne diskrazije. U nekim je zemljama olanzapin licenciran za liječenje akutne bipolarne manije. Za olanzapin je također utvrđeno da je djelotvoran u liječenju poremećaja ponašanja u bolesnika s demencijom (39). Novija istraživanja pokazuju da je jedna od značajnih karakteristika antipsihotika trajanje njihova vezanja za dopaminske receptore i sukladno tomu olanzapin spada među antipsihotike koji se vežu kratkotrajno (labavo), za razliku od nekih drugih, npr. risperidona koji se veže puno čvršće zbog čega može lakše uzrokovati EPS. Iako su preporučene dnevne doze od 5 do 20 mg, sve se češće javljaju opažanja da se mogu primijeniti i znatno više doze, do 40, pa možda i više mg na dan.

## Risperidon

Risperidon (Risset, PLIVA) derivat je benzisoksazola s jakim antiserotonergičkim, antidopaminergičkim i antiadrenergičkim učincima (40). Risperidon dijeli mnoge farmakološke efekte s ostalim antipsihoticima druge generacije, uključujući jaču blokadu serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub>-receptora od one dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora. Nema antikolinergičke aktivnosti. Poluživot u plazmi mu iznosi od 3,2 do 24 sata (41), a jedan od njegovih metabolita, 9-hidroksi-risperidon farmakološki je aktivan kao matična supstancija. U kliničkim pokusima ispitivane su doze od 1 do 16 mg na dan, a sada se preporučuju doze za liječenje shizofrenije od 2 do 6 mg/dan, iako je u akutnim fazama bolesti potrebno katkad primijeniti i više doze (42).

Kad je risperidon testiran u odnosu na placebo i haloperidol u dvije velike multicentrične studije faze III (43), njegovo je antipsihotičko djelovanje bilo značajno bolje nego djelovanje placeba u svim dozama i bolje nego haloperidola u većini doza. U preporučenom rasponu doza risperidon je izazvao značajno manje EPS-a nego haloperidol od 10 ili 20 mg/dan. Međutim, novija studija koja uspoređuje risperidon i haloperidol u prvoj epizodi shizofrenije (populacija osjetljiva na nuspojave [44]), pri prosječnoj dozi od otprilike 6 mg/dan, otkrila je da je gotovo 60% bolesnika u grupi s risperidonom (srednja doza 6,1 mg/dan) dobila akutne EPS, iako je to još bilo značajno manje nego 83% bolesnika s haloperidolom u kojih se razvio EPS. Također, bolesnici na risperidonu imali su lakše EPS i rabili su znatno manje antiparkinsonika. Oba lijeka pokazala su slično antipsihotičko djelovanje (45). Kad su Kopala i sur. (46) usporedili učinkovitost i toleranciju niže (2 do 4 mg) prema višoj dozi (5 do 8 mg) risperidona u bolesnika s prvom epizodom, našli su da je niža doza dovela do rezultata u

svim trima skupinama simptoma na PANSS koji su bili bolji od rezultata haloperidola. Nadalje, u bolesnika koji su primali 2 do 4 mg risperidona nije bilo klinički značajnih EPS-a, a ta grupa nije dobivala ni antiparkinsonike. Dva bolesnika u grupi s 5-8 mg trebala su benzotropin. Lane i sur. (47) našli su da je do 6 mg risperidona djelotvorno u liječenju bolesnika s akutnim egzacerbacijama shizofrenije. Gotovo 60% bolesnika moglo je tolerirati dozu od 6 mg; za drugih 40% doze smanjene na 3,6±0,9 mg još su davale rezultate. Miller i sur. (48) našli su da je u kliničkom uzorku risperidon izazvao EPS na srednjoj razini između klozapina i antipsihotika prve generacije. Jasno je da je rizik od EPS-a kod risperidona ovisan o dozi. Kod više od 12 mg na dan stopa EPS-a slična je onoj kod haloperidola (43, 48). U komparativnoj studiji risperidona (srednja dnevna doza: 6,4 mg) i klozapina (srednja dnevna doza: 291 mg) ekstrapiramidni simptomi bili su rijetki i blagi (49). Stoga postoje dokazi da kod doza nižih od 8 mg risperidon izaziva manje EPS-a nego terapijske doze haloperidola. Risperidon nalikuje starijim lijekovima po svojoj sklonosti povišenju razine prolaktina te postoje znatni dokazi da povisuje serumske razine više od tradicionalnih antipsihotika (50).

Risperidon se pokazao djelotvornijim od haloperidola za negativne simptome. Međutim, rezultati za negativne simptome nisu bili nađeni u svim usporedbama s haloperidolom, pa tek treba pokazati da risperidon ima pozitivno djelovanje na primarne negativne simptome ili deficitarna stanja. Ima dokaza da risperidon može pomoći kod depresivnih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom (51). Risperidon je također pokazao da poboljšava specifične kognitivne funkcije u usporedbi s konvencionalnom antipsihotičkom medikacijom.

Marder (52) izvješćuje da će bolesnici na risperidonu vjerojatnije ostati na psihosocijalnom tretmanu nego bolesnici na haloperidolu, a to je opaženo i pri primjeni klozapina (18). Preliminarni rezultati, na osnovi prikaza pojedinih ili serije bolesnika, pokazali su terapijske koristi za djecu i adolescente (53). Risperidon se također pokazao učinkovitim u kontroli poremećaja ponašanja povezanih s demencijom te je u nekoliko zemalja odobren za tu indikaciju.

## Sertindol

Sertindol ima visok afinitet za 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> i alfa-adrenoreceptore (54). Vrijeme eliminacije je oko 3 dana, pa tako ima najduži poluživot od svih antipsihotika druge generacije. Kao kod drugih ADG-a, njegova farmakologija sugerira učinke na dopaminergičke sustave koji se razlikuju od tradicionalnih lijekova. Klinički pokusi ispitivanja sertindola, placeba i haloperidola pokazali su rezultate usporedive s ostalim antipsihoticima druge generacije (55). Europska studija doziranja (56) pokazala je da su sertindol od 16 i 24 mg, kao i haloperidol od 10 mg, značajno učinkovitiji od sertindola od 8 mg. Lijek ima nizak rizik od EPS-a i čini se djelotvornim za negativne simptome. Dugoročna studija našla je značajno manje stope ponovne hospitalizacije za sertindol u



odnosu na haloperidol (57). Neobična nuspojava za sertindol je redukcija volumena ejakulata, što može biti objašnjeno jakim antiadrenergičkim učinkom lijeka. Sertindol je također povezan s porastom tjelesne težine te produženjem Q-Tc-intervalu u EKG-u (55). Ovaj posljednji učinak je, izgleda, češći i izraženiji nego kod drugih antipsihotika druge generacije, zbog čega se u nekim zemljama upozorava na oprez pri primjeni za srčane bolesnike koji imaju već otprije produžen Q-Tc-interval.

## Ziprasidon

Ziprasidon je antipsihotički lijek druge generacije s antagonističkim djelovanjem na 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (58). Farmakološki se razlikuje od drugih lijekova druge generacije po svom 5HT<sub>1A</sub> agonističkom učinku i po inhibiciji ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (59). Ziprasidon ima poluživot od 3.2 do 10 sati (59). Preporučeni raspon doze je od 80 do 160 mg na dan. U kliničkim pokusima gdje je ziprasidon uspoređen s placebom (60) i/ili haloperidolom (61), poboljšani su pozitivni i negativni simptomi. U jednogodišnjoj studiji kontroliranoj placebom u kojoj su stabilni bolesnici prebačeni ili na ziprasidon ili na placebo, ziprasidon je bio znatno djelotvorniji nego placebo u smanjenju javljanja recidiva (62). Čini se da ziprasidon izaziva manji porast tjelesne težine nego ostali antipsihotici druge generacije. Najčešća nuspojava je sedacija. Rizik od EPS-a u kliničkim pokusima usporediv je s onim placeba (60, 61). Ziprasidon može izazvati promjene u specifičnim EKG parametrima uključujući Q-Tc-interval, koje su veće nego kod ostalih lijekova druge generacije s iznimkom sertindola.

## Zotepin

Zotepin je dibenzotiepin. Blokira serotoninergičke, dopaminergičke, histaminergičke i noradrenergičke receptore (63). Također je snažan inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, s djelovanjem sličnim tricikličkim antidepressivima (64). Stabilne koncentracije u plazmi postižu se nakon 3 do 4 dana. Preporučeni raspon doze je 50 do 450 mg/dan. Nekoliko dvostruko slijepih kliničkih pokusa dokumentiralo je njegovu antipsihotičku djelotvornost (65). Usporedbe s haloperidolom pokazuju manji rizik od nastajanja EPS-a (65). Zotepin je uspješno primijenjen u maloj studiji liječenja bolesnika s primarno negativnim simptomima (66). Kad su bolesnici sa stabilnim simptomima bili prebačeni na placebo ili zotepin te praćeni 6 mjeseci, rizik od recidiva bio je znatno viši u grupi s placebom (67). Do sada nisu objavljeni slučajevi tardivne diskinezije. Sedacija, konvulzije i prolazna povišenja jetrenih enzima navedeni su kao štetni utjecaji uvjetovani dozom, stoga doze treba postepeno titrirati. Do sada nisu objavljeni ozbiljni utjecaji na bijelu krvnu sliku.

## Aripiprazol

Aripiprazol je derivat kvinolona s visokim afinitetom za D<sub>2</sub>, ali ne za druge izoforme dopaminskih receptora.

Lijek ima slab afinitet za 5-HT<sub>2</sub>-receptore, ali ne i zamjetljiv afinitet za D<sub>1</sub>-receptore (68). Zanimljivo, u mozgu aripiprazol ima djelomičan agonistički efekt na dopaminske autoreceptore i antagonistički efekt na neke postsinaptičke D<sub>2</sub>-receptore (69). Njegov pretklinički profil pri testiranju pokazuje da ne izaziva EPS i TD te da snižava razine prolaktina (70). Poluživot u ljudi mu je od 44 do 70 sati. U preliminarnim kliničkim studijama pokazalo se da je koristan u ublažavanju i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Iako sadašnja dogma sugerira da će takav selektivni agent za D<sub>2</sub> izazvati teške EPS i dugotrajno povišenje prolaktina, klinički nije uočena ni jedna nuspojava (71). Stoviše, porast tjelesne težine povezan s primjenom nekih drugih ADG-a manje je izražen u bolesnika liječenih aripiprazolom. Aripiprazol se značajno razlikuje po svom farmakološkom profilu djelovanja i mogao bi biti prvi iz skupine „treće generacije“ antipsihotika.

## Iloperidon

Iloperidon je derivat piperidinil-benzoksazola s preferirajućim afinitetom za 5-HT<sub>2A</sub>, NE $\alpha$ <sub>1</sub>, <sub>2c</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i 5-HT<sub>1A</sub> receptore (72). Pretkliničko testiranje pokazalo je da supstanca ima antipsihotička svojstva, ali da ne izaziva EPS i TD. Poluživot lijeka u ljudi je otprilike 17 sati (73). Kliničke studije su pokazale da je učinkovit u liječenju psihotičnih i općih psihopatoloških simptoma te promjena raspoloženja izazivajući razine EPS-a koje se ne razlikuju od onih placeba. Također ne povisuje razinu prolaktina i možda ima reduciranu sposobnost izazivanja porasta težine.

## *Sigurnost i učinkovitost antipsihotika druge generacije*

Novija istraživanja dala su snažne dokaze o djelotvornosti antipsihotika druge generacije u liječenju shizofrenije i jasno pokazala da izazivaju manji rizik od akutnih ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) nego tradicionalni lijekovi (74). Također se javljaju dokazi da ovi lijekovi imaju manje sklonosti izazivanju tardivne diskinezije (TD) nego antipsihotici prve generacije te mogu biti korisni u liječenju preegzistentne TD. Općenito se ti lijekovi bolje toleriraju nego stariji antipsihotici, s nekoliko bitnih iznimaka, uključujući rizik od agranulocitoze kod klopazina i potencijal za porast tjelesne težine kod raznih lijekova ove grupe. Zbog njihove superiorne sigurnosti u smislu neuroloških nuspojava, raste osjećaj da antipsihotici druge generacije trebaju biti dostupni kao lijek prve linije u shizofreniji, a preferirani u bolesnika s prvom epizodom (75).

Uobičajena kritika pokusa faze III s antipsihoticima druge generacije jest da se uspoređuju sa samo nekoliko tradicionalnih antipsihotika, ograničavajući mogućnost generalizacije nalaza. Međutim, većina komparativnih studija starijih antipsihotika nije uspjela pokazati

značajne međusobne razlike. Stoga se čini da ima malo koristi od uspoređivanja antipsihotika druge generacije sa svakim od starijih lijekova.

Čini se da antipsihotici druge generacije također imaju prednosti pred klasičnim antipsihoticima u smislu ublažavanja negativnih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom. Izviješteno je da lijekovi druge generacije izazivaju ili pogoršavaju sekundarne negativne simptome u manjem opsegu nego tradicionalni antipsihotici, a neke su studije koje su pratile predominantno negativne simptome, bilo direktno ili indirektno, našle poboljšanje s drugom generacijom antipsihotika (23).

Na osnovi općenito povoljnog profila rizika i koristi lijekova druge generacije, očekivalo bi se veće subjektivno prihvaćanje nego što je nađeno kod tradicionalnih antipsihotika, s popratnom boljom suradnjom liječnika i bolesnika i poboljšanom kvalitetom života. Ova očekivanja su potvrđena u studijama koje su ispitivale kvalitetu života (18, 76, 77), no njihov broj je još malen.

Dok lijekovi druge generacije očito imaju nizak rizik za izazivanje akutnih EPS-a i pretpostavljene tardivne diskinezije nego stariji antipsihotici, profili rizika lijekova druge generacije uvelike se razlikuju u drugim nuspojavama (78). Isto tako, antipsihotici druge generacije nisu uvijek pokazali prednosti pred tradicionalnim antipsihoticima. Klozapin, na primjer, izaziva agranulocitozu (16). Također, mnogi novi lijekovi uzrokuju porast tjelesne težine. Iako su dosadašnji podaci nedovoljni za precizno određivanje poredbenog potencijala porasta tjelesne težine za sve lijekove druge generacije (79), čini se da su olanzapin i klozapin na gornjem kraju skale porasta tjelesne težine, dok su risperidon i ziprazidon na donjem (30, 80). Lijekovi druge generacije mogu također utjecati na kolesterol, lipide i metabolizam glukoze na drugi način od konvencionalnih antipsihotika. Postoje izvještaji o poremećajima metabolizma ugljikohidrata i lipida, uključujući rizik od nove pojave dijabetesa melitusa tipa II (80). Međutim, informacije su ograničene te je nejasno jesu li ti učinci sekundarni porastu tjelesne težine ili neovisni, ili su dio istog mehanizma koji uzrokuje porast tjelesne težine. Istodobno treba ih sagledati u svjetlu podataka o znatno većoj učestalosti javljanja tipa II dijabetesa u shizofrenih bolesnika, neovisno o terapiji, a nađeno je da ta učestalost može biti i 4 puta veća, stoga je potrebna kontrola razine glukoze u bolesnika s graničnim nalazom ili s rizičnim čimbenicima.

Čini se da su brojni novi lijekovi manje sedativni i slabije utječu na psihomotoričko ponašanje nego tradicionalni antipsihotici. To je prednost za mnoge bolesnike, ali može postaviti neke probleme u liječenju akutno bolesnih, jako agitiranih i agresivnih bolesnika (74).

Risperidon (50) i amisulprid (21) izazivaju porast razine prolaktina, ali većina antipsihotika druge generacije ne povećava prolaktin u jednakom opsegu kao konvencionalni antipsihotici i stvaraju manje endokrinih nuspojava povezanih s prolaktinom (uključujući amenoreju) nego lijekovi prve generacije. Malo se zna o seksualnim poremećajima izazvanim antipsihotičkim liječenjem. To

je pitanje često zanemarivano u procesu liječenja i u kliničkim pokusima.

Nedostatak antipsihotika druge generacije je nedostatak parenteralnih oblika, uključujući dugodjelujuće ili depo preparate, koji mogu biti korisni u nekim kliničkim situacijama, osobito radi povećanja ustrajnosti pri liječenju. No, dugodjelujući oblici nekoliko lijekova su u pripremi.

Uz ove probleme, ima nekoliko rigoroznih studija učinkovitosti antipsihotičkih lijekova druge generacije u djece i adolescenata. Kumra je vodio jednu kontroliranu studiju klozapina u djece i adolescenata te je u otvorenoj studiji (81) pokazao učinkovitost olanzapina u psihotičnim stanjima dječje dobi. Preliminarni rezultati, zasnovani na prikazima slučaja ili seriji slučaja, također su pokazali terapijske koristi risperidona za djecu i adolescente (53). Nema kontroliranih studija bilo kojeg lijeka druge generacije (osim klozapina) u liječenju psihotičnih poremećaja u djece, čineći tako potrebu za takvim studijama osobito hitnom u ovoj vulnerabilnoj populaciji (66).

Objavljeni podaci o uporabi antipsihotika druge generacije u starijih bolesnika sa psihotičnim poremećajima također su rijetki. Progredirajuća dob značajan je čimbenik rizika za razvoj tardivne diskinezije nakon izlaganja antipsihoticima prve generacije. Druga generacija antipsihotičkih lijekova rabi se u liječenju poremećaja ponašanja, agitacije i psihotičkih simptoma povezanih s demencijom, ali osim risperidona i olanzapina (39, 82), ima malo podataka o njihovoj učinkovitosti u tom pogledu. Čini se da stariji bolesnici slabije toleriraju klozapin, imaju veći rizik od agranulocitoze i zahtijevaju niže doze i polaganije povišenje doze radi izbjegavanja sedacije, delirija i ortostatske hipotenzije.

## *Konsenzus o primjeni novih antipsihotika u Republici Hrvatskoj*

Uporaba ADG-a donosi sa sobom i određene, naizgled povećane troškove liječenja shizofrenih bolesnika, premda to farmakoekonomske studije negiraju, štoviše one upućuju na ekonomski i drugi probitak što proizlazi iz primjene te skupine lijekova. Međutim, to je bez sumnje velik teret za zemlje s nedovoljnim sredstvima za održavanje funkcije zdravstvenog sustava. Imajući s jedne strane takvu situaciju u vidu, a s druge strane potrebu da se našim duševnim bolesnicima koji su konstantno obezvređivani svojim statusom u društvu, pa tako i količinom i kvalitetom pružane zdravstvene skrbi, osigura pravo na dobro i suvremeno liječenje, na Brijunima je 17. listopada 2001. pod pokroviteljstvom tadašnje ministricе zdravstva Republike Hrvatske prof. dr. sc. Ane Stavljenić-Rukavina održan stručni sastanak pod naslovom „Konsenzus o primjeni novih antipsihotika u Republici Hrvatskoj“. Organizatori sastanka bili su Klinika za psihijatriju KBC-a Zagreb i Hrvatsko psihijatrijsko društvo na čelu s prof. dr. sc. Ljubomirom Hotujcem.

Sastanku su prisustvovali psihijatrijski stručnjaci, predstavnici administrativnih i organizacijskih tijela u zdravstvu i

predstavnicima udruga bolesnika oboljelih od mentalnih bolesti s ciljem postizanja dogovora i stručnog stava o upotrebi antipsihotika druge generacije u Republici Hrvatskoj.

Novi antipsihotici donijeli su nove mogućnosti u liječenju psihotičnih poremećaja imajući za cilj što veći stupanj socijalne reintegracije psihijatrijskih pacijenata, a ne samo ublažavanje prominentnih simptoma bolesti. Davanje ovih lijekova postojećim mogućnostima liječenja shizofrenije (a nedavno i za liječenje drugih psihotičnih poremećaja) izmijenilo je psihijatrijsku praksu u mnogim zemljama i otvorilo nove perspektive za liječenje, usporedo postavljajući brojna praktična i etička pitanja. Stoga je Svjetska psihijatrijska organizacija donijela *Suglasnost o učinkovitosti i primjeni antipsihotičkih lijekova druge generacije*. Suglasnost je načinjena za uporabu diljem svijeta imajući na umu da se konteksti liječenja razlikuju od zemlje do zemlje. Na inicijativu Svjetske psihijatrijske organizacije diljem svijeta održavaju se stručni sastanci svih relevantnih sudionika s ciljem usuglašavanja stavova o uporabi ovih lijekova na nacionalnoj razini. Sukladno našim potrebama, a i preporukama Svjetske psihijatrijske organizacije, odlučili smo organizirati takav sastanak i u našoj zemlji. *Suglasnost o učinkovitosti i primjeni antipsihotičkih lijekova druge generacije* Svjetske psihijatrijske organizacije prevedena je i na hrvatski jezik i tako lakše dostupna psihijatrijskim stručnjacima, profesionalnim udruženjima i svima zainteresiranima.

U Hrvatskoj su do sada od antipsihotika druge generacije registrirani klozapin, risperidon i olanzapin. Tempo razvoja psihofarmakologije naglo se ubrzao posljednjih godina pa su u većini europskih zemalja registrirani i drugi antipsihotici te skupine.

Kao pozvani predavači pregled dosadašnjih saznanja i perspektive razvoja na tom području psihofarmakologije na stručnom sastanku iznijeli su prof. dr. sc. Ljubomir Hotujac (Sažetak Konsenzusa Svjetske psihijatrijske organizacije o učinkovitosti i primjeni antipsihotičkih lijekova druge generacije), prof. dr. sc. Miro Jakovljević (Farmakološke prednosti i razlike starih i novih antipsihotika), prof. dr. sc. Vera Folnegović-Šmalc (Utjecaj primjene antipsihotika druge generacije na epidemiološke parametre u psihijatriji), doc. dr. sc. Vlado Jukić (Farmakoeonomski aspekti primjene antipsihotika druge generacije) i prof. dr. sc. Norman Sartorius, predsjednik Svjetske psihijatrijske organizacije (Iskustva i stavovi Svjetske psihijatrijske organizacije o primjeni antipsihotika druge generacije). U raspravi i pri donošenju zajedničkog stava aktivno su sudjelovali i predstavnici administrativnih i organizacijskih tijela u zdravstvu: prim. dr. sc. Ante Gilić i mr. Jasminka Smolčić (Ministarstvo zdravstva), dr. Marinko Bilušić (Hrvatski liječnički zbor), dr. Herman Vukušić (Hrvatska liječnička komora) i dr. Marijan Jeniček (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje). S posebnim zadovoljstvom ističemo i sudjelovanje predstavnice Udruge roditelja i prijatelja pacijenata „Duga“ gđe Zore Cazi-Gotovac i predstavnice Udruge korisnika psihijatrijskih ustanova „Sjaj“ gđe Ivane Koštan-Pintarić, koje su iz svoje perspektive prikazale svu složenost problema duševne bolesti i koje su ovom

stručnom farmakološko-organizacijskom skupu pridodale i emocionalnu notu.

Naglašeno je da se treba boriti protiv stereotipa o mentalnoj bolesti kao neizlječivoj, čime psihijatrija postaje predmetom financijskih restrikcija. U praksi mnogi liječnici zadržavaju konzervativni stav prema terapiji i oklijevaju s propisivanjem novih lijekova zbog dugotrajnih iskustava s konvencionalnim antipsihoticima, želje da se ne poremete ustaljeni režimi terapije, ali i iz ekonomskih razloga. Metode ekonomske analize međutim teško mogu adekvatno mjeriti kvalitetu života i radnu sposobnost. Publikacije konsenzusa *per se* neće automatski promijeniti profesionalnu praksu, već je to potrebno postići dodatnim elementima (edukacija, mediji, suradnja s organizacijama pacijenata i njihovih skrbnika).

Nakon dinamične rasprave svih sudionika i brojnog auditorija zaključeno je:

- I. Antipsihotici druge generacije značajan su napredak u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja.
- II. Svi antipsihotici druge generacije trebaju biti podjednako dostupni svakom bolesniku o čemu odlučuje isključivo liječnik vodeći računa o sveukupnom stanju bolesnika i odnosu koristi i štete pri primjeni pojedinog lijeka.
- III. Primjena antipsihotika druge generacije osigurava znatne prednosti u djelotvornosti i sigurnosti primjene u odnosu na antipsihotike druge generacije.
- IV. Ovi lijekovi na prvi pogled znače veće troškove za fondove zdravstvenog osiguranja, no analize dugotrajne koristi to opovrgavaju.
- V. Bolesnici kojima društvo bez obzira na ekonomske uvjete treba osigurati antipsihotike druge generacije jesu:
  1. mladi bolesnici s prvom epizodom bolesti,
  2. bolesnici rezistentni na antipsihotike prve generacije,
  3. bolesnici s neprihvatljivim nuspojavama na antipsihotike prve generacije,
  4. bolesnici sa značajnim negativnim, afektivnim i kognitivnim simptomima.
- VI. Odobrenje za primjenu antipsihotika druge generacije dovoljno je zatražiti jedanput i nije ga potrebno obnavljati svakih 6 mjeseci.
- VII. Predlaže se ukidanje dosadašnje klauzule o obaveznom pokušaju liječenja klozapinom prije uvođenja antipsihotika druge generacije.
- VIII. Psihijatrijska udruženja, klinike, bolnice i odjeli skupljat će relevantne podatke o uporabi antipsihotika druge generacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi bez artificijelnih kriterija ograničenja kliničkih studija (pacijenti bez komorbiditeta i sl.) i surađivati s organizacijama pacijenata i njihovih skrbnika da bi prikupili podatke o subjektivnom odgovoru na tipične antipsihotike.

**IX.** Predloženo je da se Saboru uputi prijedlog amandmana na Zakon o zdravstvenoj zaštiti kojim bi se mentalni bolesnici oslobodili participacije dijela medicinskih usluga slično trudnicama, djeci, oboljelima od nekih zaraznih bolesti, AIDS-a i karcinoma.

Komentar Suglasnosti i zaključci bit će dostavljeni Svjetskoj psihijatrijskoj organizaciji kako bi bili uključeni u konačni dokument Svjetske psihijatrijske organizacije čija se izrada planira 2003. godine.

## Literatura

- DENIKER P. Discovery of the clinical use of neuroleptics. In: Parnham MJ, Bruinvels J, eds. Discoveries in pharmacology, Vol I. Psycho- and neuropharmacology. Amsterdam: Elsevier, 1983; 1:163-80.
- CHAKOS MH, MAYERHOFF DI, LOEBEL AD, ALVIR JMJ, LIEBERMAN JA. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1992; 28:81-86.
- KANE JM. Tardive dyskinesia: Epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1485-95.
- SHEITMAN BB, LIEBERMAN JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 1998; 32:143-50.
- KANE JM. Drug therapy: Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334:34-41.
- DICKEY BS, NORMAND SL, et al. Managing the care of schizophrenia: Lessons from a 4-year Massachusetts Medicaid study. *Archives of General Psychiatry*, 1996; 53:945-52.
- KINON BJ, LIEBERMAN JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124(1/2):2-34.
- MELTZER HY. Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46:672.
- PERRAULT GH, DEPORTERE R, MOREL E, SANGER OJ, SCATTON B. Psychopharmacological profile of amisulpride: An antipsychotic drug with presynaptic D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 280:73-82.
- KURZ M, HUMMER M, OBERBAUER H, FLEISCHHACKER WW. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 1995; 118:52-6.
- SHOPSIN B, KLEIN H, ARONSON M. Clozapine: Double-blind control trial in the treatment of acute schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1978; 14:12-5.
- FLEISCHHACKER WW. Clozapine: A comparison with other novel antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60(Suppl 12):30-4.
- MELTZER HY, OKAYLI G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact of risk benefit assessment. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152:183-90.
- LIEBERMAN JA. Maximizing clozapine therapy: Managing side effects. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 59(Suppl 3):38-43.
- CALABRESE JR, KIMMEL SE, WOYSHVILLE MJ, RAPPORT DJ, FAUST CJ, THOMPSON PA, MELTZER HY. Clozapine for treatment-refractory mania. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153:759-64.
- ALVIR JMJ, LIEBERMAN JA, SAFFERMAN AZ, SCHWIMMER JL, SCHAAF JA. Clozapine-induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. *New England Journal of Medicine* 1993; 329:162-67.
- LIEBERMAN JA, SAFFERMAN AZ, POLLACK S, SZYMANSKI S, JOHNS C, HOWARD A, KRONIG M, BOOKSTEIN P, KANE JM (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry* 1994; 155:1744-52.
- ROSENHECK R, CRAMER J, XU W, THOMAS J, HENDERSON W, FRISMAN L, FYE C, CHARNEY D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 1997; 337:809-15.
- ROSENHECK R, CRAMER J, ALLAN E, et al. Cost effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. *Archives of General Psychiatry*, 1999; 56:565-72.
- Van der ZWAAG C, McvGEE M, McEVOY JP, FREUDENREICH O, WILSON WH, COPPER TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum ranges. *American Journal of Psychiatry*, 1996; 153:1579-84.
- WETZEL H, GRUNDER G et al. Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology: A double-blind controlled study comparing a selective D<sub>2</sub> like antagonist to a mixed D<sub>1</sub>-/D<sub>2</sub>-like antagonist. *Psychopharmacology* 1998; 137:223-32.
- REIN W, FLEUROT O et al. Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. In: Abstracts of the XIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris 31-October-4 November. *European Neuropsychopharmacology* 1998; 8(Suppl 2):S231.
- DANION JM, REIN W, FLEUROT O, AMEDRO MJ, AMPHOUX G, BOUGEROL T, BOURG M, et al. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:610-6.
- COLONNA L, SALEEM P, DONDEY-NOUVEL L, REIN W, the Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia.



- International Clinical Psychopharmacology 2000; 15:13-22.
25. PEUSKENS J, BECH P et al. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Research* 1999; 88:107-17.
  26. SALLER FC, SALAMA AI. Seroquel: Biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112:285-92.
  27. COPOLOV DL, LINK CG, KOWALCYK B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2000; 30:95-105.
  28. TARIOT PN, SALZMAN C, YEUNG PP, PULTZ JA, GOLDSTEIN JM; Clinical improvement and tolerability is maintained long term in elderly patients with psychotic disorders treated with quetiapine. *European Journal of Neuropsychopharmacology* 1999; (Suppl 5):S268.
  29. SMALL JG, HIRSCH SR, ARVANITIS LA, MILLER BG, LINK CG. Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54:549-57.
  30. ALLISON DB, MENTORE JL, HEO M, CHANDLER LP, CAPPELLERI JC, INFANTE MC, WEIDEN PJ. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:1686-96.
  31. FERNANDEZ H. Seroquel: New study confirms tolerability benefits in older patients requiring antipsychotic treatment. APA Meeting, Washington D.C. USA, 1999.
  32. TRAN PV, DELLVA MA, TOLLEFSON GD, et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *British Journal of Psychiatry* 1998; 172:499-505.
  33. BEASLEY CM, TOLLEFSON G, TRAN P, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:111-23.
  34. PURDON SE, JONES BDW, STIP E et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57:249.
  35. TRAN PV, HAMILTON SH, KUNTZ AJ, POTVIN JH, ANDERSEN SW, BEASLEY CJ, TOLLEFSON GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17:407-18.
  36. BEASLEY CM, DELLVA MA, TAMURA RN, MORGENSTERN H, GLAZER WM, FERGUSON K, TOLLEFSON GD. Randomised, double blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174:23-30.
  37. WEISS F, DANZL C, HUMMER K, KEMMLER G, LINDNER C, REINSTADLER K, FLEISCHHACKER WW. Weight gain induced by olanzapine. *Schizophrenia Research* 1998; 29:179.
  38. DAVID SR, BREIER A, TAYLOR CC. Prolactin levels in olanzapine versus typical and atypical antipsychotics. Presented at the 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 31 Oct-4 Nov, Paris 1998.
  39. STREET JS, CLARK WS, GANNON KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57:968-76.
  40. LEYSEN JE, GOMMERE W, EENS A, et al. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988; 247:661-70.
  41. BYERLY MJ, De VANE CL (1996). Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: A review of recent literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996; 16:177-87.
  42. LEMMENS P, BRECHER M, Van BAELEN B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: Factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 99:160-70.
  43. PEUSKENS J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 1995; 166:712-26.
  44. McEVOY JP, HOGARTY GE, STEINGARD S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48:739-45.
  45. EMSLEY RA, Risperidone Working Group. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: A double-blind multi-center study. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25.
  46. KOPALA LC, GOOD KP, HONER WG (1997). Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: Response to low-dose risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17:308-13.
  47. LANE HY, CHIU WC, CHOU JCY, WU ST, SU MH, CHANG WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: Dosing strategies and plasma levels. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000; 61:209-14.
  48. MILLER CH, MOHR F, UMBRICH D, WOERNER M, FLEISCHHACKER WW, LIEBERMAN JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59: 69-75.
  49. BONDOLFI G, DUFOR H, PATRIS M, MAY JP, BILLETER U, EAP CB, BAUMANN P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: A randomized double-blind study. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155:499-504.
  50. KLEINBERG DL, DAVIS JM, deCOSTER R, VanBAELEN BRECHER M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 57-61.
  51. MULLER-SIECHENEDER F, MULLER MJ, HILLERT A, SZEGEDI A, WETZEL H, BENKERT O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998; 18:111-20.
  52. MARDER SR. Newer Antipsychotics. *Current Opinion Psychiatry* 2000; 13:11-4.
  53. STERNLICHT HC, WELLS SR. Risperidone in childhood schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1995; 34:5.
  54. DUNN CJ, FITTON A. Sertindole. *CNS Drugs* 1996; 5:224-30.
  55. ZIMBROFF DL, KANE JM, TAMMINGA CA, DANIEL DG, MACK RJ, WOZNIAC TJ, SEBREE TB, WALLIN BA, KASHKIN KB, Sertindole Study Group. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the

- treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154:782-91.
56. HALE A, Van der BURGHT M, WEHNERT A, et al. A European dose-range study comparing the efficacy, tolerability and safety of four doses of sertindole and one dose of haloperidol in schizophrenic patients. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23-27 June, Melbourne, 1996.
  57. DANIEL DG, WOZNAK P, MACK RJ, McCARTHY BG, Sertindole Study Group. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34:61-9.
  58. SEEGER TF, SEYMOUR PA, SCHMIDT AW, et al. Ziprasidone (CP-88,059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 275:101-13.
  59. DAVIS R, MARKHAM A. Ziprasidone. *CNS Drugs* 1997; 8:153-9.
  60. KECK P Jr, BUFFENSTEIN A, FERGUSON J, FEIGNER J, JAFFE W, HARRIGAN EP, MORRISSEY MR. Ziprasidone Study Group. Ziprasidone 40 and 20 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 4-week placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140:173-84.
  61. GOFF DC, POSEVER T, HERZ L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998; 18:296-304.
  62. ARATO M, O'CONNOR R, MELTZER H, et al. Ziprasidone: Efficacy in the prevention of relapse and in the long-term treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 1997; 7(Suppl 2):214.
  63. ROTH BL, CRAIGO SC, CHOUDHARY MS, et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 268:1403-10.
  64. ROWLEY H, KILPATRICK I, NEEDHAM P, HEAL D. Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant activity of zotepine: An in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Neuropharmacology* 1998; 37:937-44.
  65. PETIT M, RANIWALLA J, TWEED J, et al. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol, in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacology Bulletin* 1996; 32:81-7.
  66. BARNAS C, STUPACK C, MILLER C, HARING C, SPERNER-UNTERWEGER B, FLEISCHHACKER WW. Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalently negative symptoms: A double blind trial vs. haloperidol. *International Clinical Psychopharmacology* 1992; 7:23-7.
  67. COOPER SJ, TWEED J, RANIWALLA J, BUTLER A, WELCH C. A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia, 2000; *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101:218-25.
  68. TORU M, MIURA S, KUDO Y. Clinical experiences of OPC-14597, a dopamine autoreceptor agonist in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:122.
  69. KIKOUCHI T, TOTTORI K, UWAHODO Y, HIROSE T, MIWA T, OSHIRO Y, MORITA S. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butyloxy)-3,4-dihydro-2 (1H)-quino linone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 274:329-36.
  70. INOUE A, MIKI S, SETO M, KIKUCHI T, MORITA S, UEDA H, MISU Y, NAKATA Y. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *European Journal of Pharmacology* 1997; 321:105-11.
  71. SAHA AR, PETRIE JL, ALI MY. Safety and efficacy profile of aripiprazole, a novel antipsychotic. *Schizophrenia Research* 1999; 36:295.
  72. KONGSAMUT S, ROEHR JE, CAI J, HARTMAN HB, WEISSENSEE P, KERMAN LL, TANG L, SANDRASATGRA A. Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors. *European Journal of Pharmacology* 1996; 317:417-23.
  73. SAINATI SM, HUBBARD JW, CHI E, GRASING K, BRECHER MB. Safety, tolerability, and effect of food on the pharmacokinetics of iloperidone (HP 873), a potential atypical antipsychotic. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 35:713-20.
  74. FLEISCHHACKER WW. Drug Treatment of Schizophrenia. In: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1999
  75. LIEBERMAN JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57(Suppl 11):68-71.
  76. BOBES J, GUTIERREZ J, GIBERT L et al. Quality of life in schizophrenia: Long-term follow-up in 362 Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone treatment. *Due Psychiatry* 1998; 13:158-63.
  77. REVICKI DA, GENDUSO L, HAMILTON SH, GANOZCY D, BEASELY CM. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Quality of Life Research* 1999; 8:417-26.
  78. DAWKINS K, LIEBERMAN JA, LEBOWITZ BD, HSIAO JK. Antipsychotics: Past and future. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25:395-405.
  79. TAYLOR DM & McASKILL R. Atypical antipsychotics and weight gain: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101:416-32.
  80. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L, BERISFORD MA, GOLDSTEIN D, PASHDAG J, MINTZ J, MARDER SR. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60:358-63.
  81. KUMRA S, JACOBSEN LK, LENANE M, SMITH A, LEE P, MALANGA CJ, KARP BI, HAMBERGER S, RAPOPORT JL. Case series: Spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998; 37:221-7.
  82. De DEYN PP, RABHERU K, RASMUSSEN A, BOCKSBERGER JP, DAUTZENBERG PLJ, ERIKSSON S, LAWLOR BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-55.