

Şizofrenili Hastaların Tedavisinde Amisülpridin Etkliliği ve Emniyeti: Haloperidol ile bir Karşılaştırma

Servet Ebrinç¹, Ümit B. Semiz², Cengiz Başoğlu¹, Mesut Çetin³, Ali F. Baykız⁴,
Hamdi Kandilcioğlu⁵, Hakan Balıbey⁶

ÖZET:

Şizofrenili hastaların tedavisinde amisülpridin etkililiği ve emniyeti: Haloperidol ile bir karşılaştırma

Amaç: Amisülprid dopaminerjik D₂ ve D₃ reseptörlere yüksek afinite- si olan atipik bir antipsikotiktir. Türkiye'de amisülpridin şizofren hasta- larla yapılmış klinik çalışması hemen hemen hiç yoktur. Bu açık çalış- manın amacı şizofrenili hastalarda amisülprid ve haloperidolün etkilili- ği ve emniyetinin karşılaştırılmasıdır. **Yöntem:** Çalışmaya, DSM-IV ta- nı kriterlerine göre 40 şizofrenili hasta dahil edildi. Amisülprid (n=20) ve haloperidol (n=20) grupları rastgele oluşturuldu. Hastalara amisül- prid 400-800 mg/gün ve haloperidol 15-30 mg/gün doz aralığında kullanıldı. Hastalar Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (BPRS) ve Klinik Global İzlenim (CGI) ile tedaviden önce ve tedavinin başlamasından sonra 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerde değerlendirildi. Çalışma süresince yan etkiler UKU yan etki formlarına kaydedildi. Tedavi öncesi ve 6.hafta sonunda serum prolaktin düzeylerine bakıldı. **Bulgular:** PANSS, BPRS ve CGI puanla- rındaki azalmalara göre, çalışma sonundaki bütün analizler gruplar arasında önemli farklılıkların olmadığını göstermiştir. Amisülprid alan hastalar akut distoni göstermemişlerdir. Ayrıca amisülprid grubunda parkinsonizm şiddeti anlamlı düzeyde daha az (p<0.05) iken; beden ağırlığı artışı (p=0.001) ve serum prolaktin düzeyi artışları (p=0.032) anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur. **Sonuçlar:** Bu 6 haftalık çalış- mada, amisülprid şizofrenili hastaların tedavisinde haloperidol kadar etkili olmuştur. Amisülprid tedavisinde haloperidole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az ekstrapiramidal semptom (EPS) göz- lenmiştir.

Anahtar sözcükler: amisülprid, haloperidol, etkililik, yan etki, emniyet

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:143-149

ABSTRACT:

Efficacy and safety of amisulpride treatment in schizophrenia: Comparison with haloperidol

Objective: Amisulpride is a novel atypical antipsychotic with preferential affinity for presynaptic dopaminergic D₂ and D₃ receptors. There have been no clinical studies conducted with amisulpride in schizophrenia in Turkey. The aim of this open-label study was to compare the efficacy and safety of amisulpride and haloperidol in patients with schizophrenia.

Methods: Forty patients with schizophrenia according to DSM-IV criteria were included in the study. Patients were randomized to either amisulpride (n=20; 400-800 mg/d) or haloperidol (n=20; 15-30 mg/d) treatment. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and Clinical Global Impressions (CGI) were used at days 0, 3, 7, 14, and 28 of treatment. Side effects were recorded on UKU forms. Serum prolactin levels were measured at baseline and at sixth week of treatment. **Results:** There were no significant differences in terms of improvement of PANSS, BPRS and CGI scores between the groups. While patients on amisulpride had no acute dystonia (p=0.01), and had significantly milder parkinsonism (p<0.05), they had higher weight gain (p=0.001) and serum prolactin increase (p=0.032). **Conclusions:** In this 6-week trial, amisulpride was as efficacious as haloperidol in treatment of patients with schizophrenia. Extrapyramidal side effects were significantly less common in the amisulpride group.

Key words: amisulpride, haloperidol, efficacy, side effect

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:143-149

Giriş

Birinci kuşak (geleneksel/tipik) antipsikotiklerin tamamı 1952 ile 1975 yılları arasında geliştirilmiştir. Sadece pozitif belirtiler üzerine olan sınırlı etkinlikleri ve başta ekstrapiramidal sistem (EPS) ve geç diskinezi gibi ciddi yan etkileri yüzünden birinci kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesinden bir süre sonra, daha iyi özelliklere sahip

yeni antipsikotiklere ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır (1). İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazin keşfedilmesinden yaklaşık 4 dekat sonra, dopaminerjik D₂ reseptörü dışında başta serotonerjik 5-HT₂ reseptörleri olmak üzere pek çok reseptör sistemini etkilemeleri nedeniyle atipik antipsikotik adını alan; klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, sertindol ve amisülprid gibi şizofreninin tedavisinde yeni bir çığır açan ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar kullanıma girmiştir.

¹Doç. Dr, ²Yrd. Doç. Dr, ³Prof. Dr, GATA H.paşa Eğt. Hastanesi Psikiyatri Servisi, Kadıköy, İstanbul-Türkey, ⁴Elazığ Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi Elazığ-Türkey, ⁵Manisa Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi Manisa-Türkey ⁶Samsun Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi Samsun-Türkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Servet Ebrinç, GATA Hpaşa Eğt. Hastanesi Psikiyatri Servisi, 81327 Kadıköy, İstanbul-Türkey

Telefon / Phone: +90-216-542-2487
Faks / Fax: +90-216-385-7086

Elektronik posta adresi / E-mail address: sebrinc@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Temmuz 2004 / July 20, 2004

tir (2). Pozitif belirtilere tipik antipsikotikler kadar, negatif belirtilere ise daha üstün bir etkililik yanında daha az sıklık ve şiddette ekstrapiramidal yan etki göstermeleri, daha az kognitif yan etki yapmaları ve dolayısıyla daha iyi sosyal uyum sağlamaları ve hastaların ilaç uyumlarının daha iyi olması atipik antipsikotik ilaçların hemen hemen ortak özellikleridir (3).

Amisülprid yüksek dozlarda (400-800 mg/gün) akut psikotik semptomlarda ve düşük dozlarda (50-300 mg/gün) ise negatif semptomlarda klinik etkinlik gösterir. Bu etkisi ise yüksek dozlarda postsinaptik dopamin reseptör antagonisti iken, düşük dozlarda presinaptik dopaminerjik D₂ ve D₃ otoresptör alttıplerine afinite göstermesiyle açıklanabilir (4). Keza amisülprid striatal yapılardan ziyade, limbik ve hipokampal yapılardaki dopamin reseptörlerine seçici olduğu gösterilmiştir (5). Böylece ekstrapiramidal yan etki açısından klasik antipsikotiklerden daha düşük bir eğilime sahiptir. Amisülprid, diğer atipik antipsikotiklere göre, serotonerjik, muskarinik, alfa-1 adrenerjik ve histaminerjik H₁ reseptörlere minimal bir afinite gösterir ve bu nedenle de atipik antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkan yan etkiler daha az görülür (6). Akut şizofrenik alevlenme yaşayan hastalarla yapılan çalışmalarda amisülpridin haloperidolle karşılaştırıldığında negatif semptomlar üzerine iyileştirici ilave etkisiyle birlikte (7), pozitif semptomları tedavi etmede haloperidol ve flupentiksol kadar etkili olduğu (7-9) gösterilmiştir. Amisülprid, tedaviye dirençli ve negatif belirtiler gösteren kronik şizofrenlerde (10-12) ve hiç tedavi görmemiş negatif şizofreninin başlangıç tedavisinde (13) negatif belirtileri belirgin olarak azaltmaktadır. Uzun süreli açık bir çalışmada amisülpridin haloperidole kıyasla etkinlik ve emniyet açısından belirgin olarak avantajlı olduğu ortaya konmuştur (14). Standart nöroleptiklere olan bu avantajın sosyal uyum ve yaşam kalitesi açısından da geçerli olduğu tespit edilmiştir (14,15). Bu çalışmaların tümünde kararlı bir biçimde amisülpridin iyi bir emniyet ve tolerabilite profiline sahip olduğu, tipik nöroleptiklere kıyasla daha az EPS yan etkilerine yol açtığı ve kilo artışı ve endokrin yan etki sıklığının düşük olduğu gösterilmiştir (16).

Bu çalışmada dopaminerjik reseptörlere yüksek afinite gösteren biri atipik, diğeri tipik iki antipsikotik ilacın, şizofrenili hastalardaki etkinliklerinin karşılaştırılması ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma deseni: Bu çalışma, akut alevlenme gösteren şizofrenili hastalarda haloperidol ve amisülpridin terapötik etkililik ve emniyetlerinin karşılaştırıldığı 6 haftalık, kontrollü açık bir çalışmadır. Çalışma GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri servisinde Kasım 2002 – Şubat 2003 arasında yatan hastalarla yapıldı. Yerel etik komiteden alınan izin gereğince, tüm hastalardan çalışmaya başlamadan önce yazılı onam alındı.

Çalışma popülasyonu: Serviste yatan, erkek, 18-65 yaş aralığında olan, DSM-IV'e (17) göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan ve Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği'nden (18) 12 ve daha üzerinde puan alan hastalar çalışmaya alındı. Madde kötüye kullanımı ve çekilme belirtisi olan; ciddi kardiyovasküler, solunumsal, hematolojik veya endokrinolojik bir hastalığı olan; Parkinson hastalığı, feokromastoma hastalığı ve önemli anormal laboratuvar testleri olan, haloperidol ve amisülpride alerji veya aşırı duyarlık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Haloperidol ve amisülprid kullanan her iki grup için de hasta sayısı, 6 haftalık çalışma süresini tamamlayan 20'şer hasta olarak sınırlandırıldı. Tüm hastaların yaş ortalaması (\pm Standart sapma) 24,35 (\pm 3,87) yaş, aralığı ise 12 (minimum 20, maksimum 32 yaş) yıl idi. Hastalık süresi ortalaması (\pm Standart sapma) haloperidol grubu için 2,21 (\pm 1,34), amisülprid grubu için 2,67 (\pm 2,01) idi.

Tedavi: Her iki ilaç grubunda da çalışmaya alındıktan sonra 1 hafta süreli ilaçtan arındırma dönemi uygulandı. Bu dönemde hastalara yoğun sıkıntı gibi sadece gerekli durumlarda diazepam (10-40 mg/gün) verildi. Daha sonra hastalara, rastgele, 6 haftalık bir tedavi periyodu boyunca devam edilecek olan amisülprid (400-800 mg/gün) veya haloperidol (15-30 mg/gün) verildi. Ortalama (\pm Standart sapma) dozlar, amisülprid için 567 (\pm 263) mg/gün, haloperidol için 18,66 (\pm 7.24) mg/gün idi. Ekstrapiramidal yan etkiler için biperiden (2-6 mg/gün) kullanımına izin verildi. Çalışma süresince başka psikotropik ilacın kullanılmasına izin verilmedi. Haloperidol grubundan 3'ü ağır akatizi gelişimi, 2'si ek antipsikotik ilaç kullanıma zorunluluğu ve 2'si de çalışmadan ayrılma isteği nedeniyle olmak üzere toplam 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. Amisülprid grubundan ise 3'ü ek antipsikotik ilaç kullanma zorunluluğu, 1'i de çalışmadan ayrılma isteği nedeniyle olmak üzere toplam 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Klinik Değerlendirme: Klinik etkililik Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) (19), Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (BPRS) (18), Klinik Global İzlenim (CGI) (20) ölçeğinin hastalığın şiddeti alt ölçeği ile değerlendirildi. PANSS, BPRS ve CGI ölçümleri başlangıçta (0. gün) ve 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerde yapıldı. İlaç emniyeti ise, tedavinin başında ve 3, 7, 14, 28 ve 42. günlerinde UKU yan etki formuna göre bildirilen yan etkiler ve tedavinin başında ve 6. hafta sonunda yapılan vücut ağırlığı ve serum prolaktin ölçümleriyle değerlendirildi.

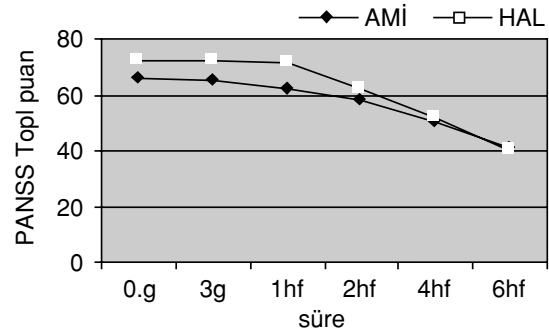
İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirmeler için "SPSS for Windows version 10.0" paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler olan BPRS toplam, PANSS toplam, PANSS negatif ve pozitif puanları, CGI puanları, vücut ağırlığı ve prolaktin düzeyi ölçüm değerleri için Mann-Whitney U testi ile; kategorik değişkenler olan yan etkiler ise Pearson ki-kare testi veya Fisher Kesin ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı %95 (<.05) olarak alındı.

Sonuçlar

Etkililik

Amisülpridin PANSS toplam puanına göre haloperidole benzer etkililikte olduğu gösterilmiştir. Bu değerler amisülprid grubunda başlangıçtaki 85,7 ($\pm 21,9$)'den 6 haftalık tedavi sonunda 43,2 ($\pm 16,1$)'e; haloperidol grubunda ise başlangıçtaki 82,1 ($\pm 22,3$)'den 6 haftalık tedavi sonunda 39,7 ($\pm 16,3$)'e düşmüştür (Şekil 1, Tablo 1).

Tedaviler arasında anlamlı farklılıklar olmamakla beraber; hem amisülprid hem de haloperidol grubundaki hastalar 6 haftalık tedavi sonunda tedavi öncesi değer-



Şekil 1. Amisülprid (AMİ) ve haloperidol (HAL) ile tedavi periyodunda PANSS Toplam puanları

lere göre BPRS toplam puanında [sırasıyla 24,3 (%40,5) ve 29,8 (%55,7)], CGI hastalığın şiddeti puanında [sırasıyla 2,5 (%42,1) ve 2,1 (%37,9)], PANSS pozitif alt ölçek puanında [sırasıyla 27,2 (54,7) ve 31,8 (%62,8)] ve PANSS negatif alt ölçek puanında [sırasıyla 15,3 (%42,5) ve 10,5 (%33,8)] belirgin düşmeler göstermiştir. Değerlendirme ölçeklerinden tedavinin başında alınan puanlara göre, tedavinin sonunda gözlenen bu düşme (değişim) değerleri; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 1, Şekil 2-5).

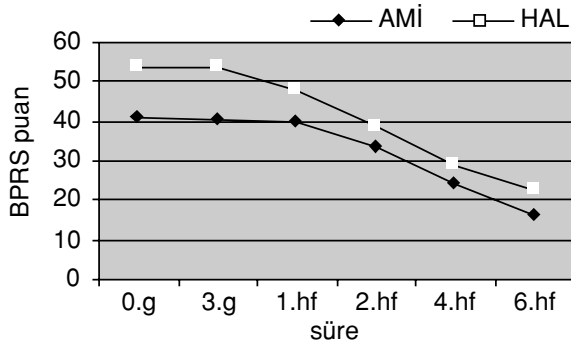
Emniyet ve tolerabilite

Amisülprid grubunda 15 hasta (%75) ve haloperidol grubunda 14 (%70) hasta en azından bir yan etki bildirmişti. Hastaların en azından %10'u tarafından bildirilen yan etkiler Tablo 2'de gösterilmiştir. Akut distoni ve parkinsonizm hariç, tüm yan etkilerin sıklığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. İnsomnia, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, terleme gibi yan etkiler amisülprid grubunda; hipersalivasyon, görme bulanıklığı, çökkünlük,

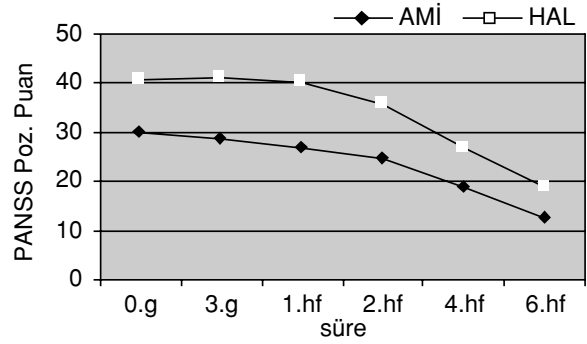
Tablo 1. Başlangıç ve 6.hafta sonu PANSS ve BPRS toplam, CGI hastalığın şiddeti, PANSS pozitif ve negatif alt ölçekler puanlarının değişimlerinin değerlendirilmesi*

Ölçek puanları	Amisülprid (n=20)		Haloperidol (n=20)		Değişim değerleri		Değişimin analizi**	
	Başlangıç	6.hafta	Başlangıç	6.hafta	Amisülprid	Haloperidol	z	p
PANSS Toplam	85,7 (21,9)	43,2 (16,1)	82,1 (22,3)	39,7 (16,3)	42,5 (12,2) %49,6***	42,4 (11,2) %51,6	0,009	0,927
BPRS Toplam	40,7 (19,1)	16,4 (6,7)	53,5 (24,7)	23,7 (11,6)	24,3 (14,9) %40,5	29,8 (17,1) %55,7	-1,083	0,286
CGI Hastalığın Şiddeti	4,7 (0,9)	2,2 (0,7)	4,9 (0,8)	2,1 (0,6)	2,5 (1,2) %42,1	2,8 (1,1) %37,9	-,780	0,440
PANSS Pozitif	49,7 (19,4)	22,5 (9,1)	50,8 (20,0)	18,9 (10,5)	27,2 (13,7) %54,7	31,8 (12,3) %62,8	-1,130	0,265
PANSS Negatif	36,0 (17,9)	20,7 (12,0)	31,3 (15,6)	20,7 (9,7)	15,3 (7,7) %42,5	10,5 (8,7) %33,8	1,820	0,077

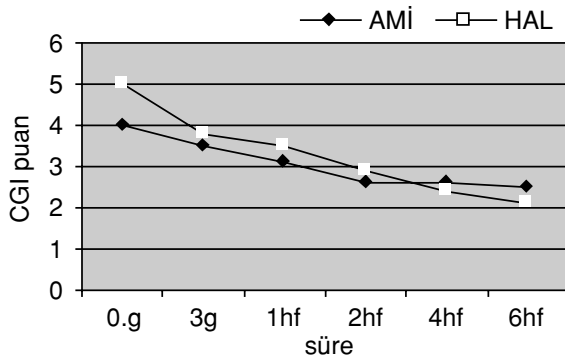
*Ort (S.S.): Ortalama (Standart sapma), **Mann-Whitney U test,***ilk ölçüm değerine göre son değerde görülen değişim (düşme) değerleri



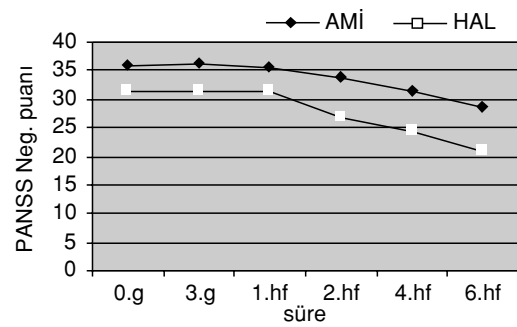
Şekil 2. Amisülprid (AMİ) ve haloperidol (HAL) ile tedavi periyodunda BPRS toplam puanları



Şekil 4. Amisülprid (AMİ) ve haloperidol (HAL) ile tedavi periyodunda PANSS Pozitif semptom alt ölçek puanları



Şekil 3. Amisülprid (AMİ) ve haloperidol (HAL) ile tedavi periyodunda CGI- hastalığın şiddeti alt ölçeği puanları



Şekil 5. Amisülprid (AMİ) ve haloperidol (HAL) ile tedavi periyodunda PANSS Negatif semptom alt ölçek puanları

somnolans gibi yan etkiler ise haloperidol grubunda daha fazla sıklıkta idi. Çalışma sırasında antiparkinsoniyen ilaç, amisülprid grubunda 4 (%20), haloperidol grubunda ise 14 (%70) hastaya en azından bir defa uygulanmıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Fisher kesin ki-kare testi, $p=0.004$). Vücut ağırlığındaki değişmelere bakıldığında ise, amisülprid alan hastalarda haloperidol alanlara göre ortalama kilo alımında anlamlı düzeyde bir

artış gözlenmişti [artan kilo ortalaması (\pm standart sapma) ve artış yüzdesi amisülprid grubunda $3.8 (\pm 1,1)$ kg ve %5,5; haloperidol grubunda $2 (\pm 1,5)$ kg. ve %2,7, $z= 4.280$, $p<0.001$]. Serum prolaktin düzeyi artışları da amisülprid grubunda haloperidol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti [prolaktin düzeyindeki artma ortalaması (\pm standart sapma) ve artış yüzdesi amisülprid grubunda $13,5 (\pm 12)$ ng/ml ve %56,5; haloperidol grubunda $7 (\pm 5,1)$ ng/ml ve %42,9, $z=2,224$, $p<0,05$] (Tablo 3).

Tablo 2. Gruplarda bildirilen yan etkiler ve görülme sıklıkları

	Amisülprid grubu (n=20)		Haloperidol grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
Çökkünlük	2	10	5	25	a.d.
Akut distoni	4	20	13	65	0,010*
Parkinsonizm	4	20	11	55	0,048*
Hipersalivasyon	4	20	8	40	a.d.
Baş dönmesi	4	20	2	10	a.d.
Somnolans	3	15	4	20	a.d.
Insomnia	6	30	4	20	a.d.
Baş ağrısı	5	25	2	10	a.d.
Çarpıntı	6	30	4	20	a.d.
Ortostatik hipotansiyon	4	20	3	15	a.d.
Görme bulanıklığı	3	15	5	25	a.d.
Terleme	4	20	3	15	a.d.

*Fisher kesin ki-kare testi , a.d.: anlamlı değil, $p<0.05$

Tablo 3. Grupların vücut ağırlık ve serum prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması*

Ölçek puanları	Amisülprid (n=20)		Haloperidol (n=20)		Değişim değerleri		Değişimin analizi**	
	Başlangıç	6.hafta	Başlangıç	6.hafta	Amisülprid	Haloperidol	z	p
Vücut ağırlığı (kg)	68,4(11,3)	72,2(10,9)	70,7(8,3)	72,7(8,1)	3,8(1,1) %5,55***	2,0(1,5) %2,75	4,280	0,001
Prolaktin düzeyi (ng/mL)	10,4(2,8)	23,9(12,2)	9,3(3,7)	16,3(5,2)	13,5(12,0) %56,5	7,0(5,1) %42,9	2,224	0,032

*Ort (S.S.): Ortalama (Standart sapma), **Mann-Whitney U test. ,***ilk ölçüm değerine göre son değerde görülen değişim (düşme) değerleri

Tartışma

Bu çalışma, akut alevlenme dönemindeki şizofrenli hastalarda dopaminerjik reseptörlere yüksek afinite gösteren biri atipik, diğeri tipik iki antipsikotik ilacın etkililiği ve emniyetinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Olguların klinik değerlendirme ölçeklerinden aldıkları puanlara bakıldığında da anlaşılacağı gibi, her iki ilaç grubundaki hastalar pozitif semptom yoğunluğunun görece daha fazla, negatif semptom yoğunluğunun ise görece daha düşük olduğu klinik tabloya sahiptiler. Daha önceden akut olgularla yapılan 4-6 haftalık kısa süreli çalışmalarda BPRS puanlarından en az 12 ve üstü puan almanın; kronik ve negatif semptomlu şizofrenlerle 6 ay ve daha uzun süreli çalışmalarda ise Negatif Semptom Ölçeğinde en az 55 ve üstü puan almanın, çalışmaya alınma kriterleri olarak kabul edildiği dikkati çekmektedir. Biz de çalışmamızda BPRS'den en az 12 ve üstü puan almayı, çalışmaya alınma kriteri olarak kullandık.

Çalışmamızda amisülprid ile haloperidol gruplarının PANSS toplam puanlarında, tedavi sonunda başlangıç değerlerine göre birbirine çok yakın oranda düşme saptanmıştır. Keza, anlamlı düzeyde olmasa da haloperidol grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta da BPRS ve PANSS pozitif alt ölçek puanlarında başlangıç değerlerine göre %40 ile %60 oranındaki düşmeler ile belirli klinik düzelleme gözlenmiştir. Amisülpridle PANSS negatif alt ölçek puanlarında haloperidole görece anlamlı düzeyde olmasa da daha büyük oranda düşme saptanmıştır. Bu sonuçlar, önceki yıllarda akut alevlenmeli şizofrenli hastalarda amisülpridin kısa ve uzun süreli tedavi periyodlarında haloperidolle karşılaştırıldığı, klinik etki ve yan etki profillerinin değerlendirildiği daha büyük örneklemli çalışma verileri ile uyumludur (15,21-25).

Möller ve arkadaşları (1997) (7) 199 akut alevlenmeli şizofrenli hastada 6 hafta süreyle; Puech ve arkadaş-

ları (1998) (26) ise 319 akut alevlenmeli şizofrenli hastada 4 hafta süreli yaptıkları çalışmalarda haloperidolle karşılaştırmalı olarak amisülpridin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Her iki çalışmada da hastalık süresi ortalamaları yaklaşık 9 yıl idi. Çalışma grubumuzun hastalık süresi ortalaması ise yaklaşık 2,5 yıl idi. Bu farklılığı, çalışma örnekleminin hizmet verdiğimiz popülasyon olan genç erişkin askerlerden oluşmasına bağlayabiliriz.

Yukarıda belirtilen çalışmaların ilkinde BPRS, PANSS pozitif ve CGI puanlarında gösterdikleri düşme oranları yönünden amisülprid ve haloperidol grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı, buna karşılık; PANSS negatif semptom puanlarında amisülprid grubunda saptanan düşme oranının, haloperidol grubuna göre anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (7). Sadece BPRS ve PANSS pozitif puanlarının değerlendirildiği ikinci çalışmada ise belirtilen ölçek puanlarında her iki ilacın da benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda elde edilen BPRS ve PANSS pozitif alt ölçek puanlarındaki düşme oranlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi yukarıda belirtilen her iki çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu; PANSS negatif alt ölçek puanlarındaki düşme oranlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi ise ilk çalışmanın verileriyle uyumsuz bulunmuştur. Ancak haloperidolün PANSS pozitif semptom, amisülpridin ise PANSS negatif semptom alt ölçek puanlarında anlamlı düzeyde olmasa da daha büyük oranlarda düşme gösterdiği dikkati çekmektedir. Ayrıca, çalışma örnekleminin de küçük olduğu göz önüne alındığında; bu elde edilen verilerin daha büyük örneklemelerde anlamlı düzeylere varabileceğini öngörebiliriz.

Hem amisülprid hem de haloperidol grubundaki hastalar, global olarak iyi bir ilaç emniyet profili göstermişlerdir. Bununla beraber ekstrapiramidal semptom sıklığı (akut distoni, parkinsonizm) haloperidol grubunda ami-

sülprid grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla %65 ve %20; $p < 0.05$). Anlamlı düzeyde olmasa da hipersalivasyon haloperidol grubunda daha fazla sıklıkta ortaya çıkmıştı. Bu bulgular, atipik antipsikotik ilaçların tipik antipsikotiklere göre daha düşük ekstrapiramidal semptom sıklığı gösterdiğini bildiren, önceki yıllarda yapılmış çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (27-30). Diğer yan etkilerin ortaya çıkış sıklıkları yönünden, her iki ilaç grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ve bu belirtiler tedaviyi sonlandıracak düzeyde olmayıp hafif şiddetteydiler. Bu bulgular, her iki ilacın da dopaminerjik reseptörlere daha seçici etki etmelerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda amisülprid grubunda tedavinin başlangıcına göre tedavi sonundaki serum prolaktin düzeylerindeki artış oranı, haloperidol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla idi. Hiperprolaktinemi, tipik hem de atipik antipsikotik ilaçların bilinen yan etkilerindedir (31,32). Amisülpridle tedavi edilen şizofrenili hastalarla yapılan 12 ay süreli bir takip çalışmasında, ilaç dozunun 1000 mg/gün gibi yüksek olduğu tedavinin akut döneminde prolaktin düzeylerinin anlamlı artış gösterdiği; bu artışın yaklaşık 1 yıl süreyle baz değerlerin üzerinde kaldığı ve ilaç dozunun 200-600 mg/gün'e düşürüldüğü devam ettirme tedavisi döneminde tedricen azaldığı bildirilmiştir (33)). Ancak amisülprid kullanan 1247 olguyu içeren 11 çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirmede, endokrin sistemle ilgili yan etki sıklığının amisülprid, haloperidol, risperidon ve plasebo için benzer olduğu sonucuna varılmıştır (16).

Altı haftalık bir tedavi periyodu sonunda haloperidol alan hastalar amisülprid alan hastalarla karşılaştırıldıklarında, tedavi başlangıcına göre anlamlı düzeyde daha az kilo artışı göstermişlerdi. Her iki gruptaki hastalar 6

hafta boyunca klinikte yatırılmışlar ve yağ ve karbon hidrat kısıtlanmasını içeren bir özel diyet almamışlardı. Her ne kadar kilo alımı ile nöroleptik dopaminerjik duyarlılık arasında net bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen; prolaktin artışında sorumlu olan dopaminerjik D_2 reseptör tutulumunun gıda alımı ve kilo artışına da neden olabileceği ileri sürülmüştür (34). Amisülprid, kilo alımıyla ilişkisi bilinen sülpridle kimyasal olarak yakın benzerliği olan (35), benzamid yapısında bir antipsikotiktir. Atipik antipsikotik ilaçlar olan olanzapin (36) ve risperidon (37) ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda ise amisülpridin her iki ilaca göre daha az oranda kilo artışı yaptığı bildirilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçların kilo değişiklikleriyle ilişkisini değerlendiren 80 çalışmayı içine alan bir gözden geçirmede en fazla kilo alımına klozapin, olanzapin ve ketiapinin neden olduğu saptanırken; risperidon ile kilo alımının daha az yaygınlıkta olduğu, ancak haloperidol ve amisülpride göre daha fazla sıklıkta görüldüğü sonucuna varılmıştır (38). Vücut ağırlığındaki artışın tedaviye uyumu zorlaştırdığı ve bozabileceği ileri sürülmüştür (39).

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma, her ne kadar küçük hacimli bir örnekleme yapılmış olsa da akut alevlenmeli şizofrenili hastalarda amisülprid ve haloperidolün klinik etkililik açısından benzerliklerini pekiştirmektedir. Haloperidolün daha fazla sıklık ve şiddette ekstrapiramidal yan etkilere neden olması literatürle uyumlu bulunurken; amisülpridin gerek negatif semptomlar, gerekse prolaktin düzeyi ve vücut ağırlığı üzerine olan etkisini değerlendirmek için kontrollü ve daha büyük örneklemlerle çalışmaların yapılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 567-577
2. Çetin M, Turgay A. Modern Psikofarmakolojinin ellinci yılında klorpromazinden günümüze antipsikotik tedavinin dünü, bugünü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 211-226
3. Moller HJ. Amisulpride: a review of its efficacy in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000; 400: 17-22
4. Perrault GH, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D_2/D_3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 73-82
5. Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, Oblin A, Perrault G, Sanger DJ, Schoemaker H. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(Suppl 2): S29-36
6. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D_2/D_3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 83-97
7. Möller H, Boyer P, Fleurot O, Rein W, PROD-ASLP Study Group. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacol* 1997; 132: 396-401

8. Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 65-72
9. Wetzel H, Gründer G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF, Sauer H, Adler G, Schröder J, Rein W, Benkert O, The Amisulpride Study Group. Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology - a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. *Psychopharmacol* 1998; 137: 223-232
10. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 68-72
11. Loo H, Poirier-Littre MF, Théron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 18-22
12. Danion JM, Rein W, Fleurot O, the Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 610-616
13. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiat* 1995; 152: 130-133
14. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 13-22
15. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride Study Group. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double blind study. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 321-329
16. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 209-218
17. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed). Washington DC, 1994, APA
18. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-812
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276
20. National Institute of Mental Health. *Clinical Global Impression*. In Guy W (ed), *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised Edition*. Maryland, Rockville, 1976, pp: 218-222
21. Peuskens J, Möller HJ, Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 305-310
22. Blin O. Which role for amisulpride in rehabilitation of schizophrenic patients with acute exacerbation? *Encephale* 2000; 26(Spec no 1): 7-11
23. Burns T, Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. *J Int Med Res* 2001; 29: 451-466
24. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180-190
25. Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, Gaertner HJ. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients-results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 125-130
26. Puech A, Fleurot O, Rein W. The Amisulpride Study Group. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 65-72
27. Geddes J, Freemantle N, Harrisson P, Bebbington P for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systemic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1371-1376
28. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001357
29. Müller HJ. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 217-224
30. Puech AJ, Turjanski S, Fleurot O. Amisulpride Study Group. Amisulpride in the treatment of acute episodes of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 1996; 6(Suppl 3): 61
31. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1381-91
32. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 163-73
33. Schlosser R, Grunder G, Anghelescu I, Hillert A, Ewald-Grunder S, Hiemke C, Benkert O. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 33-40
34. Tardieu S, Micallef J, Gentile S, Blin O. Weight gain profiles of new anti-psychotics: public health consequences. *Obesity Reviews* 2003; 4: 129-138
35. Parada MA, Hernandez L, Paez X, Baptista T, Puig de Parada M, de Quijada M. Mechanism of the body weight increase induced by systemic sulpirid. *Pharmacology, Biochem Behav* 1989; 3: 5-50
36. Martin S, Ljo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, Rein W. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 355-362
37. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. Amisulpride vs risperidone in chronic schizophrenia: results of 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 1071-1080
38. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 416-432
39. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SM. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363