

UČINKOVITOST ANTIPSIHOTIČNIH ZDRAVIL PRI PACIENTIH S KRONIČNO SHIZOFRENIJO

J.A. Lieberman et al.

POVZETEK

Ozadje

Primerjali smo relativno učinkovitost druge generacije (atipične) antipsihotičnih zdravil v primerjavi s starejšimi učinkovinami, čeprav so le-te nepopolno proučevali. Nove učinkovine pa se na splošno kar mnogo uporabljajo. V dvojno slepi študiji smo primerjali perfenazin iz prve generacije antipsihotikov z nekaterimi novimi zdravili.

Metode

V celoti smo zbrali 1493 pacientov s shizofrenijo na 57- tih mestih v ZDA in jih po slučajnem izboru razvrstili tako, da so prejeli olanzapin (7.5 do 30 mg na dan), perfenazin (8 do 32 mg na dan), kvetiapin (200 – 800 mg na dan) ali risperidon (1.5 do 6,0 mg na dan) v obdobju do 18 mesecev. Ziprasidon (40 do 160 mg dnevno) smo z dovoljenjem FDA vključili pozneje. Prvobitni namen je bil razmejiti različnost v celokupni učinkovitosti teh petih načinov zdravljenja.

Rezultati

V splošnem je 74 % pacientov prekinilo terapijo v tej študiji pred 18 mesecem trajanja. (1061 od 1432 pacientov, ki so prejeli vsaj en odmerek): 64% od teh jih je prejelo olanzapin, 75% perfenazin, 82% kvetiapin, 74 % risperidon in 79 % od teh je prejelo ziprasidon. Čas do prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga je bil značilno daljši pri skupini z olanzapinom v primerjavi s kvetiapihom ($p < 0.001$) ali z risperidonom ($p = 0.002$), vendar ne s skupino s perphenazinom ($p = 0.021$) ali ziprasidonom ($p = 0.028$). Čas za prekinitve zaradi nevdržnih stranskih učinkov je bil podoben med skupinami, vendar so se vrednosti razlikovale ($p = 0.04$); olanzapin je bil povezan z več prekinitev zaradi pridobivanja teže ali metaboličnimi posledicami, pri perphenazinu pa so prekinitev povezovali z ekstrapiramidnimi pojavi.

Zaključki

Večina pacientov v vsaki izmed skupin je prekinila svoje zdravljenje zaradi neučinkovitosti, zaradi nevdržnih stranskih učinkov ali iz drugih razlogov. Olanzapin je bil najbolj učinkovit po merilu nižjih stopenj prekinitev; učinkovitost konvencionalnega antipsihotičnega zdravila perfenazina je bila podobna kvetiapinu, risperidonu in ziprasidonu. Olanzapin je mogoče povezati s povečanjem telesne teže in povišanimi vrednostmi pri merjenju glukoze in lipidov.

Antipsihotična zdravila so postala temeljni kamen v zdravljenju shizofenije. Prva generacija »konvencionalnih« zdravil so bili visoko občutljivi antagonisti D2 receptorjev in učinkoviti do psihotičnih simptomov, vendar z visokim številom nevroloških stranskih učinkov, kot so bili ekstrapiramidni znaki in tardivna diskinezija (1). Z uvedbo druge generacije, z atipičnimi antipsihotičnimi zdravili, izpolnjujemo obljubo po povečani učinkovitosti in varnosti (2). Atipične učinkovine se razlikujejo od predhodnih antipsihotičnih zdravil po njihovi nizki afiniteti za D2 receptorje in po mnogo večji afiniteti za druge nevroreceptorje, vključno s tistimi za serotonin (5 – hydroxytryptamin 1A, 2A, 2C, 3, 6 in 7) in noradrenalin (α_1 in α_2) (1).

Čeprav so v študijah ugotovili, da so atipična zdravila podobna konvencionalnim v zmanjševanju psihotičnih simptomov in da povzročajo manj nevroloških učinkov, dokazi o njihovi večji učinkovitosti niso niti konzistentni niti trdni (3 -8), z izjemo klopazina, ki je večkrat učinkovit pri pacientih z refraktarnostjo pri zdravljenju z drugimi učinkovinami: toda njegovi hudi stranski učinki omejujejo njegovo uporabo (9 -11). Nova zdravila so mnogo bolj učinkovita v primerjavi s konvencionalnimi v zmanjševanju negativnih simptomov (npr. čustvena splitvitev, pomanjkanje interesa in izražanja), kar je lahko bolj posledica odsotnosti ekstrapiramidnih simptomov (12) ali drugih drugotnih razlogov za negativne simptome (npr. depresija) kot pa zaradi njihovega neposrednega terapevtskega učinka (13). Rezultate študij o učinku zdravljenja na kognitivno poškodbo in motnje čustvovanja nismo jemali kot oporo za dokončne zaključke (14,15). Le nepopolno smo proučevali zmožnost atipičnih učinkovin v preprečevanju relapsov in vplivu na socialno ter poklicno funkcioniranje, na kvaliteto življenja, dolgotrajno zazdravljenje in bremena negovalcev (8, 12 , 16).

Prenosljivost in varnost atipičnih zdravil je bila tudi vprašljiva že zaradi povečevanja telesne teže in negativnega vpliva na metabolizem glukoze in lipidov (18,19). Kakorkoli že, ta zdravila se na široko uporabljajo in pokrivajo 90 % trga v ZDA (20,21). Hkrati se povečujejo stroški. Ob teh pojavih si zastavljamo vprašanje o kliničnih prednostih atipičnih zdravil in stroških zanje. Poročamo o prvih rezultatih dvojno slepega, aktivno vodenega kliničnega preizkusa, ki ga je sponzoriral National Institute of Mental Health (NIMH) z namenom primerjati učinkovitost atipičnih in konvencionalnih antipsihotičnih zdravil (22,23).

METODE

Umestitev študije in njen oris

»Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE)« je sprožil NIMH v želji primerjati učinkovitost antipsihotičnih zdravil. Osnove študije, njen oris in metode smo opisali že prej (24 – 28). Protokol smo predstavili javno, pričakujoč pripombe. Odbor znanstvenih ekspertov, zdravstvenih administratorjev in zagovornikov uporabnikov je

kritično proučeval študijo, kot jo je zastavil NIMH. Študijo smo uresničevali med januarjem 2001 in decembrom 2004 na 57- tih kliničnih mestih v ZDA (16-tih univerzitetnih klinikah, 10-tih državnih agencijah za duševno zdravje, 7-tih veteranskih zdravstvenih centrih, 4-tih privatnih zdravstvenih ustanovah in 14-tih ustanovah z mešanim sistemom upravljanja). Pacienti so bili spočetka slučajnostno izbrani, da bodo prejeli olanzapin, perfenazin, kvetiapin ali risperidon, pod dvojno slepimi pogoji in sledeni do 18 mesecev oziroma preje, če je prišlo do prekinitve iz katerega koli razloga (faza 1) (FDA je odobrila uporabo ziprasidona potem, ko je študija že potekala; zato smo ga dodali v študijo januarja 2002, v kapsulah enakega izgleda kot ostala zdravila, v vsebnosti 40 mg). Pacienti, ki so prekinili zdravljenje z zdravili v tej študiji, so lahko prejeli drugačen način zdravljenja v fazi 2 in 3 (24). To poročilo se omejuje le na rezultate faze 1.

Sodelujoči

Izbrani pacienti so bili starosti med 18 in 65 let; imeli so diagnozo shizofrenije, določeno s pomočjo Structured Clinical Interview, kot ga narekuje DSM IV; bili so sposobni prejeti oralno antipsihotično terapijo, kot jo je predpisal v študijo vključeni zdravnik. Pacienti so bili izključeni, če so imeli diagnozo shizoafektivne motnje, duševne manjrazvitosti ali kakšne druge kognitivne motnje; če so imeli le eno epizodo shizofrenije; če je bila v zgodovini zdravljenja rezistenca, določljiva z vztrajanjem hudih simptomov, kljub ustreznemu zdravljenju z enim izmed predlaganih načinov ali predhodnim zdravljenjem s klopazinom; bili noseči ali dojili; ali pa so bili v resnem in nestabilnem zdravstvenem stanju.

Na vsakem mestu, kjer je študija potekala, jo je odobril ustrezen odbor, pacienti pa so sami podpisali informirano soglasje, ali pa je to storil njihov zakoniti zastopnik.

Intervencije

Kapsule enakega izgleda so vsebovale olanzapin (Zyprexa Eli Lilly) (7,5 mg), kvetiapin (Seroquel, AstraZeneca) (200mg), risperidon (Risperdal, Janssen Pharmaceutica) (1,5 mg), perfenazin (Trilafon, Schering-Plough v času študije) (8 mg) ali po januarju 2000 ziprasidon (Geodon, Pfizer) (40 mg). Firma Quintiles je napravila ustrezne zavojčke. Odmerek zdravil je bil fleksibilen, od ene do štiri kapsule dnevno, predpisal ga je zdravnik po lastnem preudarku. Prekrivanje z antipsihotičnimi učinkovinami, ki so jih pacienti prejeli pred vstopom v študijo, je bilo dovoljeno v prvih štirih tednih po slučajnem izboru, da bi omogočili postopen prehod k študijski medikaciji. Vzoredna zdravila so bila dovoljena ves čas preizkusa, razen za antipsihotične učinkovine. Pacienti so opravili mesečno obisk pri zdravniku, ki je bil vključen v študijo.

Glede na označenost produkta so pacienti kvetiapin in ziprasidon prejeli dvakrat, olanzapin, perfenazin in risperidon pa enkrat na dan. Da bi prikrivali slepi preizkus, je polovica slučajno izbranih pacientov za perfenazin, olanzapin in risperidon jemala učinkovino dvakrat na dan, polovica pa le enkrat. Da bi zmanjšali začetne stranske učinke, so tisti pacienti, ki so jemali kvetiapin, prejeli kapsulo s 100 mg 1. in 2. dan,

dve na dan v dnevu 3 in eno kot prvi odmerek na dan 4. Vsi pacienti, ki so bili določeni za odmerek dvakrat dnevno, so v začetku zdravljenja prejeli pet kapsul enakega izgleda. Paciente z obstoječo tardivno diskinezijo je bilo mogoče vključevati, toda s shemo slučajnega izbora smo preprečevali, da bi bili vključeni v tretman s perfenazinom.

Smotri in izidi

Domnevali smo, da se bodo značilne razlike v celokupni učinkovitosti olanzapina, perfenazina, kvetiapina, risperidona in ziprasidona pri zdravljenju shizofrenije pokazale v njeni raznolikosti in prenosljivosti. Prvi merljivi izid je bila prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga. Pogosto se namreč pojavi posledica diskretnega prenehanja ali menjave medikacije, kar predstavlja velik problem v zdravljenju shizofrenije. Takšen način dodatno združi pacientovo in klinikovo sodbo o uspešnosti, varnosti, prenosljivosti za celokupno mero učinkovitosti, kar pokaže terapevtsko korist v primerjavi z nezaželenimi učinki. Osnova za sekundarne izide zdravljenja so bili specifični razlogi za prekinitve zdravljenja (npr. neučinkovitost in neprenosljivost zaradi stranskih učinkov, kot je bilo pridobivanje na teži, ekstrapiramidni znaki, ali sedacija po sodbi zdravnika, ki je bil vključen v študijo). Dodatne sekundarne izide učinkovitosti smo potrjevali z rezultati na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in na lestvici Clinical Global Impressions (CGI). Število doseženih točk na PANSS je bilo razvrščenih med 30 in 210, pri čemer je višje število točk označevalo hujšo psihopatologijo. Število točk na CGI lestvici se razvršča od 1 do 7, pri čemer večje število točk označuje hujšo bolezen. Sekundarne izide varnosti in prenosljivosti smo določali 1., 3., 6., 9., 12., 15. in 18. mesec. Vključevali so incidenco resnih stranskih učinkov, incidenco stranskih učinkov med samim zdravljenjem, incidenco nevroloških stranskih učinkov, ter spremembe v teži, elektrokardiogramu in laboratorijskih analizah.

Statistična analiza

Slučajno izbrani pacienti, ki so prejeli vsaj en odmerek medikacije, značilne za študijo, smo vključili z namenom tretmaja – »intention to treat population«. Dvestoenaintrideset pacientov s tardivno diskinezijo je bilo izključenih iz slučajnostnega izbora s perfenazinom. Ziprasidon so dodali k preizkušanju, ko je bilo že vključenih 40% pacientov. Posledično so bile primerjave, ki so vključevale skupino s perfenazinom, omejene zgolj na paciente brez tardivne diskinezije; primerjave s skupino z ziprasidonom so bile omejene le na kohorto pacientov, ki so bili slučajnostno vključeni po dodatku ziprasidona (»ziprasidonska kohorta«). Na splošno nosi preizkus statistično moč 85 %, da bi bilo na ta način mogoče določiti absolutno razliko 12 % v deležih prekinitve zdravljenja med dvema atipičnima učinkovinama. Posebej poudarjamo, da je statistična moč 76 % za primerjave, ki vključujejo perfenazin in 58 % za primerjave, ki vključujejo ziprasidon.

Uporabili smo »Kaplan – Maier survival curves« za določitev časa, ko je prišlo do prekinitve zdravljenja. Skupine v tretmaju smo primerjali s pomočjo Coxovega »proportional – hazard regression« modela, upoštevaje mesto njegovega izvajanja, s priličenjem, če je imel pacient sunek shizofrenije v predhodnih treh mesecih in pojav

tardivnih diskinezij (v modelu smo izključili perfenazin). Mesta s 15- timi pacienti ali manj smo razvrstili po načelih organizacije zdravstvene službe.

Celokupne razlike med olanzapinsko, kvetiapinsko, risperdonsko in perfenazinsko skupino smo vrednotili z določenim testom treh stopenj svobode (df). Če je bila razlika značilna ob p vrednosti manj kot 0.05, smo tri atipična zdravila primerjali drugega z drugim s »step –down or closed testing«; p vrednost manj kot 0.05 smo ocenjevali kot statistično značilno. Vsako skupino smo potem primerjali s perfenazinsko s pomočjo »Hochberg adjustment for multiple comparisons«. Najmanjša p vrednost je bila primenjavana z vrednostjo 0.017 (0.05 -3). Ziprasidonska skupina je bila neposredno primerjana s tremi atipičnimi skupinami in perfenazinsko skupino znotraj ziprasidonske kohorte s pomočjo »Hochberg adjustment for four pairwise comparisons«. Najmanjša p vrednost je bila primenjavana z vrednostjo 0.013 (0.05 – 4).

Uspešen čas zdravljenja smo definirali s številom mesecev v fazi 1; pacienti so v tej fazi dosegli na CGI lestvici vsaj 3 (manj bolni) ali 4 (zmerno bolni) z izboljšanjem vsaj dveh točk glede na osnovno črto (baseline). Skupine v zdravljenju smo primerjali s pomočjo proporcionalnega slučajnostnega regresijskega koeficienta.

Z občutljivo analizo Coxovega modela za prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga smo vrednotili učinke potencialno pomembnih kovariant na osnovni črti (baseline) in njihovo součinkovanje s skupino v zdravljenju.

Celokupno število točk na PANSS in CGI lestvici za celotno obdobje preiskusa smo primerjali med skupinami s pomočjo mešanega modela, ki je vključeval čas prekinitve, vrednost na osnovni črti (baseline), čas zdravljenja, součinkovanje med tretmajem in časom, ter součinkovanje med osnovno črto (baseline) in časom. Čas je bil določen v mesecih (1, 3, 6, 9, 12, 15 in 18). Rezultate vrednotenja, ki smo jih napravili ob koncu faze 1, smo prenesli na naslednje obdobje.

Korelacijo ponovnega merjenja smo modelirali s pomočjo slučajne zaustavitve na določenem subjektu in s pomočjo nestrukturirane osnovne kovariante.

Študijo je podpiral NIMH. Farmacevtske firme, katerih produkti so bili vključeni v študijo, so podarile zdravila skupaj z nasveti za odmerjanje njihove učinkovine. Drugače pa v študijo niso bile vključene, niti v njenem orisu, niti v analizo in interpretacijo rezultatov. Članek so pisali zgolj avtorji, ki so navedeni v tekstu.

REZULTATI

Značilnosti in priprava pacientov

V študijo smo vključili 1493 pacientov in jih po slučajnostnem izboru začeli zdraviti.

Vse podatke z enega mesta (33 pacientov) smo izključili pred analizo, ker smo bili zaskrbljeni za njihovo veljavnost. To smo storili pred zaključkom študije in pred razkritjem podatkov. Srednji odmerki so bili 20.1 mg dnevno za olanzapin, 20.8 mg dnevno za perfenazin, 543.4 mg dnevno za kvetiapin, 3.9 mg dnevno za risperidon in 112.8 mg dnevno za ziprasidon. Štiriinsedemdeset odstotkov pacientov v »intention – to treat analysis« (1061 od 1432) je zaključilo predvideno zdravljenje v fazi 1, pred 18 mesecem (mediana 6 mesecev).

Prekinitev zdravljenja

Čas prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga je bil daljši v olanzapinski kot v kvetiapinski skupini (hazard ratio, 0.63; $p < 0.001$), v risperidonski (hazard ratio, 0.75; $p = 0.002$) ali perfenazinski (hazard ratio, 0.78; $p = 0.021$). Razlika med olanzapinsko in perfenazinsko skupino ni bila značilna, če so uporabili »adjustment for multiple comparisons« (zahtevana p vrednost, < 0.017). Primerjali smo kohorto 889 pacientov, ki so bili slučajnostno vključeni po uvedbi ziprasidona, s tistimi, ki so prejeli olanzapin: ti so dosegali daljši interval za prekinitev zdravljenja iz kateregakoli razloga kot pa tisti v ziprasidonski skupini (hazard ratio 0.76; $p = 0.028$). Vendar ta razlika ni bila značilna, ko smo uporabili »adjustment for multiple comparisons« (zahtevana p vrednost, < 0.013).

Čas prekinitve zdravljenja zaradi pomanjkanja učinkovitosti je bil daljši v olanzapinski skupini kot v perfenazinski (hazard ratio, 0.47; $p < 0.001$), v kvetiapinski (hazard ratio, 0.41; $p < 0.001$), v risperidonski (0.45; $p < 0.001$) in ziprasidonski skupini (hazard ratio, 0.59; $p = 0.026$). Razlika med olanzapinsko in ziprasidonsko skupino pa ni bila značilna, ko so uporabili »adjustment for multiple comparisons« (zahtevana p vrednost < 0.013). Ni bilo signifikantnih razlik med skupinami glede časa, ko je prišlo do prekinitve zaradi nevdržnih stranskih učinkov ($p = 0.054$). Čas prekinitve po lastni odločitvi (pacienti so se samostojno odločili za prekinitev) je bil podoben času za prekinitev iz katerega koli razloga.

Trajanje uspešnega zdravljenja je bilo značilno daljše v olanzapinski kot pa v kvetiapinski skupini (hazard ratio 0.53; $p < 0.001$), v risperidonski (hazard ratio, 0.69; $p = 0.002$) ali perfenazinski (hazard ratio, 0.73; $p = 0.013$) in je bilo značilno daljše v risperidonski kot pa v kvetiapinski skupini (hazard ratio, 0.77; $p = 0.021$).

Ureditev izidov za kovariante

Z eksploratorno analizo smo ugotovili naslednje napovedovalce za čas zgodnje prekinitve: visoka osnovna črta (baseline) za število točk na PANSS ($p = 0.001$), mlajše osebe ($p < 0.001$), daljše trajanje po prvem jemanju antipsihotičnih zdravil ($p = 0.057$) in jemanje antipsihotičnih zdravil, predno so vstopili v študijo ($p = 0.001$). Pacienti, ki so prejeli olanzapin ali risperidon pred vključitvijo v študijo, so vztrajali v fazi 1 daljši čas kot tisti, ki niso jemali antipsihotičnih zdravil, dalje kot tisti, ki so bili v kombiniranem zdravljenju in tisti, ki so prejeli posamezno antipsihotično učinkovino, izključujoč olanzapin, kvetiapin ali risperidon; »pair wise hazard ratios« so se razvrstili

od 0.68 ($p < 0.001$) do 0.80 ($p < 0.02$). Na p vrednosti, nižji od 0.10, ni bila med skupinami signifikantna nobena primerjava. Ko smo uredili napovedovalce za prekinitve, so bili rezultati primerjav med skupinami podobni prvotnim rezultatom.

Mere za učinkovitost

Število doseženih točk na PANSS se je v časovnem poteku izboljševalo v vseh skupinah. Z mešanim modelom smo skozi čas odkrivali značilne variacije v učinkovitosti zdravljenja ($p = 0.002$). Izboljšanje je bilo na začetku največje v olanzapinski skupini, toda prednost se je sčasoma zmanjševala. Spremembe v številu točk na CGI lestvici so bile podobne tistim na PANSS ($p = 0.004$, upošteva je součinkovanje med tretmajem in časom).

Stranski učinki

Manj pacientov v olanzapinski kot pa v drugih štirih skupinah je bilo hospitaliziranih zaradi ponovnega sunka shizofrenije (11% proti 15 – 20%). Po ureditvi (adjustment) za različna trajanja zdravljenja smo za olanzapinsko skupino našli delež tveganja za hospitalizacijo 0.29 na osebo in leto tretmaja, v primerjavi s tveganjem 0.45 do 0.66 v ostalih skupinah.

Deleži prekinitve tretmaja, povezani z nevdržnimi stranskimi učinki, se razlikujejo med tretmaji ($p = 0.04$). Risperidon ima najnižji delež (10%), olanzapin pa najvišji (18%). Mnogo pacientov je prenehalo zdravljenje z olanzapinom zaradi pridobivanja na teži ali zaradi metaboličnih učinkov (9% proti 1 – 4% z ostalimi štirimi zdravili; $p < 0.001$). Mnogo pacientov je prekinilo zdravljenje zaradi ekstrapiramidnih znakov pri perfenazinu (8% proti 2 – 8%; $p = 0.002$).

Pacienti v olanzapinski in kvetiapinski skupini imajo nižjo stopnjo nespečnosti (16 in 18%) kot pa pacienti v drugih skupinah (24% v risperidonski skupini, 25% v perfenazinski in 30% v ziprasidonski skupini). Kvetiapinu je bila pridružena višja stopnja antiholinergičnih učinkov kot pa v ostalih skupinah (31% proti 20 – 25%; $p < 0.001$).

Nevrološki stranski učinki

Ni bilo signifikantnih razlik med skupinami glede incidence ekstrapiramidnih stranskih učinkov, akatizije ali gibalnih motenj, kot nam kažejo ocenjevalne lestvice za merjenje takšne prizadetosti.

Pridobivanje na teži in metabolične spremembe

Pacienti v olanzapinski skupini so pridobili mnogo več teže kot pacienti v katerikoli skupini, povprečno 0.9 kg na mesec. Širša skupina pacientov v olanzapinski skupini, v primerjavi z drugimi, je pridobila 7% ali več od njihove osnovne črte (baseline) za telesno težo (30% proti 7 – 16%; $p < 0.001$).

Olanzapin povzroči pri izbranih pacientih metabolični sindrom in je povezan s povišanjem v glikoziranem hemoglobinu, celokupnem holesterolu in trigliceridih v primerjavi z drugimi skupinami, tudi po prilagoditvi (adjustment) trajanju tretmaja.

Drugi možni stranski učinki

Z ozirom na medikacijo ni bistvenih razlik v QT intervalu na elektrokardiogramu, torsades de pointes pa se ni razvila pri nobenem izmed pacientov. Ni signifikatne razlike v incidenci novih katarakt. Tudi ni signifikantne diference med skupinami glede stopnje samomorilnih poskusov ali samomorilnih ideacij, ki bi o njih poročali kot resnih stranskih učinkih.

Konkomitantna medikacija

Malo je bistvenih razlik med skupinami v pogledu deležev in načinov medikacije, ki je bila dodana osnovni terapiji. Pacienti v olanzapinski in risperidonski skupini so imeli pridružene nekaj anksiolitične terapije (9 in 10% proti 14 – 15%). Nekaj pacientov, ki so prejeli kvetiapin, je imelo predpisana antiholinergična zdravila (3% proti 8 – 10%).

RAZPRAVLJANJE

Celotna druga generacija antipsihotičnih zdravil je bila vključena v fazo 1 te študije, z izjemo aripiprazola (ki ga je FDA odobrila v novembru 2002) in klopazina. Ta je vključen v fazo 2 za paciente, ki so prekinili zdravljenje v fazi 1 zaradi neučinkovitosti predpisanega zdravila. Čeprav uporabljajo iz prve generacije za primerjavo najpogostejše haloperidol, smo mi izbrali perfenazin zaradi njegove nižje potentnosti in zmernega profila stranskih učinkov.

Zgolj manjšina pacientov v vsaki izmed skupin je jemala predpisana zdravila ves čas faze 1 (deleži prekinitve se razvrščajo med 64 do 82 %). Izidi kažejo, da imajo antipsihotična zdravila, čeprav učinkovita, pri bolnikih s kronično shizofrenijo bistvene omejitve v svoji uspešnosti. Čeprav bi mogle stopnje prekinitve naraščati tudi zaradi dejstva, da so pacienti sodelovali v slepem, kontroliranem preizkusu, so pa stopnje v splošnem skladju s tistimi, ki so jih opazovali že prej. V tem, sicer omejenem področju učinkovitosti, ima olanzapin najnižji delež prekinitev. To bi lahko vodilo do zaključka, da je olanzapin najbolj učinkovit v medikaciji, ki smo jo uporabljali v tej študiji. Njegovo zaznavno učinkovitost določajo tudi pomembnejše zmanjšanje psihopatologije, dolgo trajanje uspešnega zdravljenja in nižji delež hospitalizacije zaradi ponovnega sunka shizofrenije. Rezultati za ostala antipsihotična zdravila druge generacije in za predstavnika konvencionalnih zdravil – perfenazina – so v večini pogledov podobni. Pomembno je poudariti, da so razlike med olanzapinom in perfenazinom – zmerne. Čeprav nismo našli značilnih razlik v pogledu stranskih učinkov v času do prekinitev, so pa diference v deležih. Pri olanzapinu je prišlo do povečanega pridobivanja teže in spremembe v metabolizmu glukoze in lipidov, v primerjavi z drugimi tremajskimi načini.

Odmerki bi bili lahko dejavnik v uporabi različnih učinkovin, ki smo jih vključili v študijo. Razpon odmerkov, ki jih je odobrila FDA za kvetiapin in ziprasidon, je lahko pod njunim optimalnim terapevtskim odmerkom; priporočeni odmerek za risperidon (6 mg dnevno ali manj, namenjen omejevanju ekstrapiramidnih simptomov) ne more zaobseči njegovega polnega terapevtskega področja. Razponi odmerkov, ki smo jih

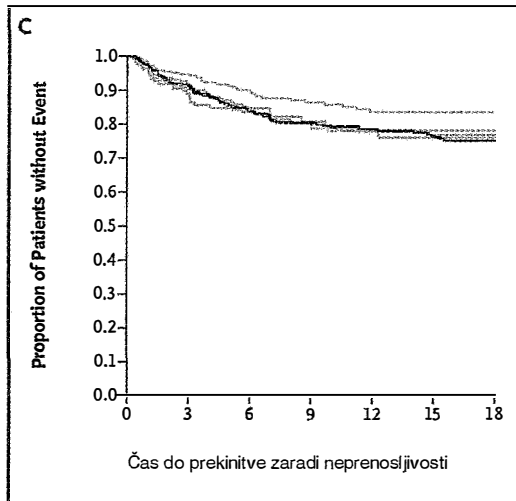
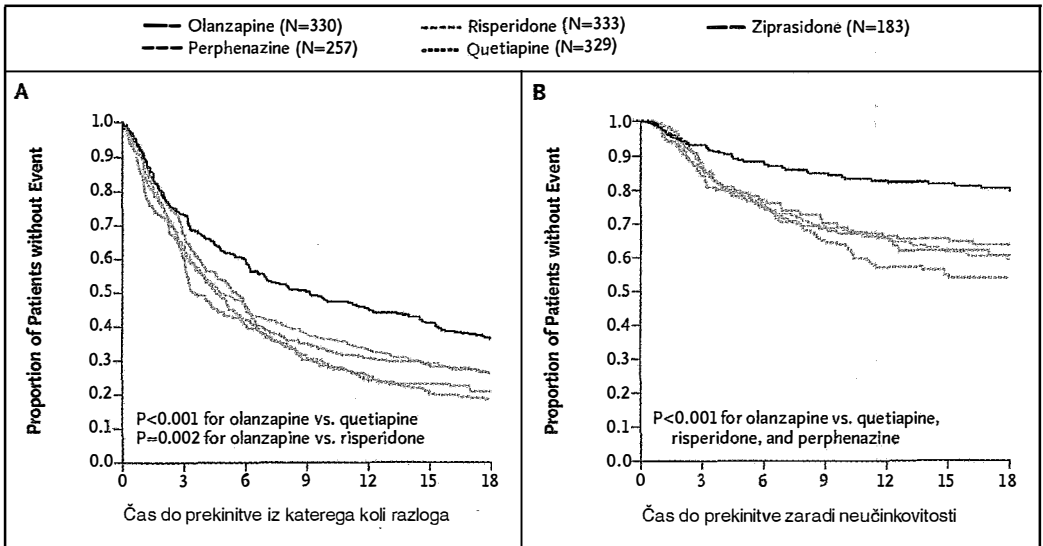
uporabljali, so bili določeni po informacijah proizvajalca in s pomočjo klinične prakse. Predpisovani odmerki pri izvajanju študije za paciente s shizofrenijo so bili v povprečju podobni tistim na splošno v ameriški uporabi (14 mg olanzapina dnevno, 3.8 mg risperidona, 388 mg kvetiapina in 125 mg ziprasidona, vse v dnevnem odmerku). Dejstvo, da je znaten del pacientov prejemal maksimalne dovoljene odmerke kvetiapina in ziprasidona, sili k domnevi, da so ta zdravila manj učinkovita ali pa zdravljenje zahteva višje odmerke. Razpon odmerkov perfenazina smo izbrali tako, da bi kar najbolj zmanjšali možnost ekstrapiramidnih simptomov. Prav ti so bili v prejšnjih primerjavah med prvo in drugo generacijo antipsihotičnih zdravil najbolj na udaru. Z uporabo nizkih odmerkov perfenazina smo zmanjšali pogostnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov pri pacientih, ki so ga prejemali kot zdravilo prve generacije. V nasprotju s prejšnjimi (35), se v tej študiji razmerje pacientov z ekstrapiramidnimi simptomi ni značilno razlikovalo s tistimi z zdravili prve in tistimi druge generacije. Kljub tej ugotovitvi je mnogo več pacientov prekinilo zdravljenje s perfenazinom prav zaradi ekstrapiramidnih učinkov, kot pa z drugimi medikacijami.

Kot v drugih študijah, smo tudi v tej našli, da je risperidon povezan s hiperprolaktinemijo, olanzapin pa s pomembnim pridobivanjem teže, dodatno še s stranskim učinkom v metabolizmu glukoze in lipidov (metabolični sindrom). Zaskrbljenost zaradi morebitnega podaljševanja QT intervala pri medikaciji z ziprasidonom in zaradi katarakt, povezanih s kvetiapihom, se v tej študiji ni uresničila.

Uporabili smo široke vključitvene in minimalne izključitvene kriterije in dovoljevali vključitev tudi tistim z dodatnimi pogoji in tistim, ki so prejemali druga zdravila. Študijo smo izvajali na različnih mestih zdravljenja oseb s shizofrenijo. Takšen »resnični svet«, v katerem smo želeli doseči široko uporabljive rezultate, lahko privede do razlik med to in prejšnjimi študijami, v katerih so primerjali antipsihotična zdravila prve in druge generacije.

Povzeto: pacienti s kronično shizofrenijo so v tej študiji v visoki stopnji prekinili svojo antipsihotično medikacijo, s čemer so pokazali pomembne omejitve v učinkovitosti posameznega zdravila. V sicer omejenem območju učinkovitosti se je olanzapin izkazal kot bolj učinkovit od drugih preučevanih zdravil, ostali antipsihotiki druge generacije pa niso bili signifikantno učinkovitejši od perfenazina. Ni signifikantnih razlik v času do prekinitve, ki je povezana z nevdržnimi stranskimi učinki. Seveda je olanzapin povezan s povečanim pridobivanjem teže in z zvišanjem glikoliziranega hemoglobina, holesterola in trigliceridov. Te spremembe bi lahko imele resne posledice v razvoju vzporednega obolenja zaradi metaboličnega sindroma. Kako bodo kliniki, pacienti, družine in ustvarjalci zdravstvene politike vrednotili razmerja med učinkovitostjo in stranskimi učinki zdravil, z upoštevanjem njihove cene, ta dejstva bodo odločala o prihodnjih osnovah za njihovo uporabo.

Rezultate prikazujemo v naslednjih grafih.



Reference

- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10: 79 – 104.
- Kane J, Hongfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with clorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotic and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* ; 35: 51-68.
- Gaddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
- Walbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 230-3.
- Davis JM, Chen N, Glik ID, A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-64.
- Leucht S, Walbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-9.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Coorell C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-22.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-26.
- Chakos M, Liebermann J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-26.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002; 56: 1 – 10.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693-702.
- Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol- controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 466 -74.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Liebermann JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201-22.
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 250 – 8. /Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1052)
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patient with schizophrenia. *N Eng J Med* 2002; 346: 16-22. (Erratum, *N Eng J Med* 2002; 346: 1424).
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and mini-

mal model analysis. Arch Gen Psychiatry 2005;62:19-28.

Koro CE, Fedder DO, L'Italien GI, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:1021-6.

Atypical antipsychotic-generating evidence to inform policy and practice. London :IMS Health,2002. (Accessed August 26,2005, at http://research.imshealth.com/research/research_schizophrenia.htm.)

Harrington C, Gregoriam R,Gemmen E,et al. Access and utilisation of new antidepressant and antipsychotic medications. Falls Church, Va.: Lewin Group,2000. (Accessed August 26, 2005, at <http://aspe.hhs.gov/search/health/reports/Psychmedaccess/index.htm#TOC>.)

Tunis SR, Stryer DB,Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003; 290: 1624-32.

Lebovitz RD,Vitiello B, Norquist GS. Approaches to multisite clinical trials: the National Institute of Mental Health perspective.Schizophr Bull 2003; 29: 7-13.

Stroup TS, Mc Envoy JP, Schwartz MS, et al. The National Institute of Mental health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project:schizophrenia trial design and protocol development. Schizophr Bull 2003; 29: 15-31.

Schwartz MS, Petrkins DO, Stroup TS, McEnvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophr Bull 2003; 29: 33-43.

Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. Schizophr Bull 2003; 29:45-55.

Rosenheck R, Doyle J, Leslie D, Fontana A. Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness measurement of new antipsychotic drugs. Schizophr Bull 2003;29: 81-93.

Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome- driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. Schizophr Bull 2003; 29:73-80.

Cox DR. Refression models and life-tables. JR Stat Soc (B) 1972; 34:197-220.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika 1988;75: 800-2.

Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotic: haloperidol without anticholinergic as comparator. Psychiatr Serv 2005; 56:85-92.

Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotic in adults: a review of the current evidence. Harv Rev Psychiatry 2002; 10: 280-91.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 192-208.

Intercontinental Medical Systems National Disease and Therapeutic Index. Plymouth Meeting, Pa.: IMS Health, January 2001-December 2004.

Lehman AF, Liebermann JA, Dixon LB,et al.Practice guideline for treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161:Suppl:1-56.

/Separat članka **Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patient with Chronic Schizophrenia**, *N Engl J Med* 2005;353:1209-23 je na razpolago v Knjižnici Psihiatrične klinike in Kliničnega oddelka za mentalno zdravje, Zaloška c. 29, 1100 Ljubljana pri ge Andreji Bertoncelj Dečman, tel. 01 587 49 03, kjer je mogoče naročiti tudi odtise/