

# Porównanie skuteczności atypowych i typowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu wczesnej psychozy: metaanaliza

Nicolas A. Crossley, Miguel Constante, Phillip McGuire, Paddy Power

The British Journal of Psychiatry (2010) 196, 434–439

*Najważniejsze informacje: Trwa dyskusja na temat stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych jako leków pierwszego rzutu w terapii pierwszego epizodu psychozy.*

*Cele: Analiza bazy dowodów przemawiających za tym zaleceniem.*

*Metody: Przeprowadzono metaanalizę randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących wczesnego etapu psychozy, w których oceniano odsetki odstawienia leków przy dłuższej perspektywie leczenia, krótkoterminowe zmiany objawów, działania niepożądane w postaci przyrostu masy ciała i objawów pozapiramidowych. Do analizy wybrano badania znalezione w bazach elektronicznych (Cochrane Central, EMBASE, MEDLINE i PsychINFO) i w wyniku ręcznych poszukiwań.*

*Wyniki: Do metaanalizy włączono 15 randomizowanych badań kontrolowanych, w których uczestniczyły w sumie 2522 osoby. Nie stwierdzono istotnych różnic między atypowymi i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi dotyczących odsetków odstawiania leków (iloraz szans [odds ratio, OR] 0,7, 95% przedział ufności (PU) 0,4 do 1,2) czy wpływu na objawy (standaryzowana średnia różnica [standardised mean difference, SMD] -0,1, 95% PU -0,2 do 0,02). Chorzy leczeni atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi przybrali na wadze średnio o 2,1 kg więcej niż pacjenci przyjmujący typowe neuroleptyki (95% PU 0,1-4,1), natomiast u osób leczonych typowymi lekami przeciwpsychotycznymi obserwowano więcej objawów pozapiramidowych (SMD -0,4, 95% PU -0,5 do -0,2).*

*Wnioski: Nie ma dowodów na różnice w skuteczności typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych, są natomiast niewątpliwe różnice dotyczące profilu działań niepożądanych.*

W ostatniej dekadzie zwiększyło się stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków drugiej generacji) kosztem typowych leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków pierwszej generacji) w leczeniu schizofrenii. Na podstawie metaanaliz wyników badań klinicznych dotyczących pacjentów z przewlekłą schizofrenią sugerowano ograniczone korzyści w zakresie skuteczności wynikające ze stosowania nowych leków.<sup>14</sup> W dwóch przeprowadzonych ostatnio dużych badaniach nie wykazano różnic między tymi dwiema grupami leków przeciwpsychotycznych.<sup>5,6</sup> Co więcej, analizy ekonomiczne wzbudziły wątpliwości dotyczące stosunku skuteczności do kosztów dla tych nowszych leków.<sup>7,8</sup> Koszty mają duże znaczenie w krajach o niewielkim i średnim dochodzie narodowym, szczególnie jeżeli, co sugerowano we wcze-

śniejszych metaanalizach,<sup>9</sup> koszt leczenia mógłby częściowo tłumaczyć odwrotną zależność między czasem trwania nieleczonej psychozy a dochodem narodowym w przeliczeniu na jednego mieszkańca. W tym kontekście sugerowano, że typowe leki przeciwpsychotyczne są równie przydatne w terapii schizofrenii jak leki atypowe.<sup>10</sup>

Chorzy z pierwszym epizodem schizofrenii różnią się od osób, u których choroba ma charakter utrwalaony, ponieważ odsetek dobrej reakcji objawowej na stosowane leczenie jest u nich większy.<sup>11</sup> Co więcej, dawka leku przeciwpsychotycznego konieczna do uzyskania remisji objawów jest przeważnie mniejsza niż u chorych ze schizofrenią przewlekłą.<sup>12</sup> Osoby z pierwszym epizodem psychozy są również bardziej podatne na wystąpienie objawów pozapiramidowych.<sup>13</sup> Ich młodszy wiek powoduje także, że są zagrożone dłuż-

szą ekspozycją na potencjalne powikłania metaboliczne związane ze stosowaniem nowszych leków przeciwpsychotycznych.<sup>14</sup> Unikanie działań niepożądanych u osób rozpoczynających leczenie po raz pierwszy jest szczególnie istotne, ponieważ może wpływać na ich późniejszy stosunek do leków i ogólną postawę wobec leczenia psychiatrycznego. Dlatego leki przeciwpsychotyczne o łagodnym profilu działań niepożądanych mają przewagę w tej fazie schizofrenii. Jest to szczególnie istotne ze względu na duży odsetek (według opisów sięgający nawet 50%)<sup>15</sup> niestosowania się do zaleceń w tej populacji. Szukając odpowiedzi na pytanie, czy w tej grupie chorych lepiej stosować atypowe, czy typowe leki przeciwpsychotyczne, w metaanalizie bazy Cochrane z 2003 roku nie znaleziono wystarczających dowodów, aby oprócz takich zaleceń.<sup>16</sup>

Nicolas A. Crossley, MRCPsych, MSc; Miguel Constante, MRCPsych, Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London; Philip McGuire, FRCPSych, PhD, Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, and Outreach and Support in South London (OASIS), South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London; Paddy Power, MRCPsych, FRANZCP, MD, Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, oraz Lambeth Early Onset Services (LEO), South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Adres do korespondencji: Nicolas A. Crossley, Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry PO 67, De Crespigny Park, London SE5 8AF, Wielka Brytania. e-mail: nicolas.crossley@kcl.ac.uk

Otrzymało po raz pierwszy 17 marca, 2009; ostatnia rewizja 2 grudnia, 2009, zaakceptowano 17 lutego 2010

Finansowanie: N.A.C. otrzymuje akademickie stypendium szkoleniowe od National Institute of Health Research, UK

Konflikt interesów: nie zgłoszono.

W Wielkiej Brytanii, w ostatnio zaktualizowanych wytycznych National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zrezygnowano z wcześniejszego zalecenia dotyczącego stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych jako leków pierwszego rzutu u chorych z pierwszym epizodem psychozy.<sup>17</sup> Autorzy przeprowadzili metaanalizę w celu porównania skuteczności i działań niepożądanych atypowych i typowych leków przeciwpsychotycznych we wczesnej fazie psychozy.

## Metody

Autorzy uwzględnili wyniki randomizowanych badań kontrolowanych porównywanego typowe i atypowe leki przeciwpsychotyczne u chorych we wczesnej fazie psychozy. Do metaanalizy włączono badania, w których posługiwano się systemem diagnostycznym o potwierdzonej przydatności i wyraźnie określano, że ich uczestnicy nie przyjmowali wcześniej leków przeciwpsychotycznych, doświadczali pierwszego epizodu psychozy lub byli we wczesnej fazie psychozy. Autorzy liczyli się z tym, że w badaniach wykorzystano różne definicje pierwszego epizodu i wczesnej psychozy, dlatego akceptowali wszystkie definicje, a w analizie modelowali konsekwencje różnego czasu trwania choroby. Z analizy wykluczono badania, do których włączano wyłącznie chorych z psychozami afektywnymi oraz osoby poniżej 13 lub powyżej 65 r.ż. W badaniach musiał być opisywany co najmniej jeden z następujących parametrów: stosowanie się do zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych, skala oceny objawów, masa ciała lub wskaźnik o potwierdzonej przydatności odzwierciedlający działanie niepożądane w postaci objawów pozapiramidowych.

Podobnie jak w ostatnio przeprowadzonym badaniu długoterminowym,<sup>5</sup> zdecydowano się na ocenę „odstawienia leku z dowolnej przyczyny” po 12 miesiącach leczenia wybranym lekiem przeciwpsychotycznym (lub jeżeli tego nie odnotowywano, po upływie 6-24 miesięcy). Ten pomiar uwzględnił skuteczność i tolerancję leku, które były pierwszorzędowymi parametrami oceny efektywności leczenia. Wybrano również ocenę skuteczności leczenia na podstawie wyników w skalach oceny objawów po upływie 12 tygodni (lub jeżeli tego nie odnotowywano, po upływie 6-18 tygodni), ponieważ we wcześniejszym badaniu wykazano, że jest to czas, w którym u 90% reagujących na leki pacjentów z pierwszym epizodem następuje remisja objawów.<sup>18</sup> W przypadku, gdy do oceny objawów posługiwano się więcej niż jedną skalą, wybierano w pierwszej kolejności Skalę do oceny objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome

Scale, PANSS), a następnie Skróconą skalę oceny stanu psychicznego (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), a w dalszej kolejności inne skale o potwierdzonej przydatności. Oceniano dwie główne grupy działań niepożądanych: przyrost masy ciała i objawy pozapiramidowe, na podstawie ostatniej opisanej obserwacji w każdym z badań. W przypadku, kiedy w badaniach wyodrębniano więcej niż jedną grupę pacjentów leczonych atypowymi lub typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, dokonywano zbiorczej oceny wielkości efektu i wariacji dla różnych leków w przeliczeniu na całą grupę, wykorzystując liczbę uczestników jako współczynnik wagi (weight factor).

Za pomocą elektronicznych i ręcznych poszukiwań zidentyfikowano odpowiednie randomizowane badania kontrolowane. Komputerowo przeszukano następujące bazy elektroniczne: MEDLINE (od 1966 roku do 20 stycznia 2009 roku), EMBASE (od 1980 roku do 3 tygodnia stycznia 2009 roku), PsycINFO (od 1806 do 2 tygodnia stycznia 2009 roku) i Cochrane CENTRAL (Cochrane Library 2008, wydanie 4). Nie stosowano żadnych ograniczeń językowych. Wykorzystywano następujące słowa kluczowe w tytułach: psychoza, schizofrenia i atypowy lek przeciwpsychotyczny, oraz słowa kluczowe zawarte w tekście, takie jak: „pierwszy epizod”, „nigdy nieleczony” („never medicated” lub „naive”) oraz nazwy atypowych leków przeciwpsychotycznych. Szczegóły dotyczące strategii przeszukiwania zamieszczono w suplemencie dostępnym on line. Dwoch autorów (N.A.C. i M.C.) niezależnie dokonywało przeglądu wszystkich zidentyfikowanych na podstawie poszukiwań elektronicznych streszczeń, wyboru badań i ekstrakcji danych. Wszystkie sytuacje sporne były omawiane z trzecim badaczem (P.P.). Przeszukano również piśmiennictwo załączone w znalezionych badaniach oraz opublikowane artykuły przeglądowe dotyczące leczenia farmakologicznego w pierwszym epizodzie psychozy.<sup>16,19</sup> Jeden z autorów (N.A.C.) ręcznie przeszukał streszczenia opublikowane na od 3. do 5. Konferencji na temat wczesnej psychozy (Conference on Early Psychosis) oraz na 8. do 14. odbywającym się co dwa lata zimowym warsztacie na temat schizofrenii (Biennial Winter Workshop on Schizophrenia) w celu uzupełnienia poszukiwań elektronicznych. W przypadkach, w których brakowało danych, kontaktowano się z autorami.

Ponieważ autorzy spodziewali się różnych definicji wczesnej psychozy lub pierwszego epizodu psychozy, oczekiwali znacznej klinicznej różnorodności badań i dlatego zdecydowali się na wykorzystanie analizy efektów losowych.<sup>20</sup> Przy ocenie częstości przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania le-

ków przeciwpsychotycznych zdecydowano się wykorzystać, mimo ich trudniejszej interpretacji, ilorazy szans zamiast ilorazów ryzyka. Pozwoliło to uniknąć nadawania zbyt dużej wagi badaniom, w których częstość zdarzeń była duża.<sup>21</sup> W przypadku zmiennych ciągłych, wykorzystano średnie ważone i standaryzowane średnie różnice przy wykorzystaniu miary  $g$  Hedgesa. Tę ostatnią miarę efektu wykorzystywano w sytuacji, kiedy w wynikach badania uwzględniano więcej niż jedną skalę. Heterogenność analizowano za pomocą testu  $\chi^2$ . Inną miarą heterogenności jest  $I^2$ . Odnosi się ona do tego, jaką część zmienności wyjaśniają różnice między badaniami. Ze względu na łatwość interpretacji jest to również opisane w tym badaniu. W celu oceny potencjalnych czynników zakłócających wywierających wpływ na wybrane przez autorów zbiorcze parametry wykorzystano metaregresję. Wiedząc, że liczba badań, które można uwzględnić w każdym porównaniu, będzie ograniczona, przeprowadzano regresję tylko wtedy, jeżeli zmienna kontrolowana była opisywana we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W celu oceny efektów dawki typowych leków przeciwpsychotycznych i odsetka pacjentów, którzy dotychczas nie przyjmowali żadnych leków, wykorzystano metaregresję. Na podstawie badania EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial) sugerowano, że zastosowanie lub niezastosowanie ślepej próby może wpływać na zniekształcenie wyników dotyczących częstości odstawiania leków (np. lekarze wiedzący, jakie leki stosują mogą w przypadku wystąpienia powikłań szybciej odstawiać typowe neuroleptyki niż atypowe).<sup>22</sup> Dlatego w modelu, przy pomocy którego oceniano częstość odstawiania leków, uwzględniono również stosowanie ślepej próby. Przy analizie działań niepożądanych uwzględniono ocenę w czasie. Biorąc pod uwagę znane różnice w profilu działań niepożądanych niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, w regresji przy ocenie przyrostu masy ciała uwzględniono również odsetek uczestników badania przyjmujących olanzapinę i klozapinę, a przy ocenie objawów pozapiramidowych – odsetek pacjentów przyjmujących amisulpryd lub rysperydon. W celu uniknięcia błędnych wyników spowodowanych nadmiernym dopasowaniem danych (np. kiedy we wszystkich badaniach uwzględniany jest więcej niż jeden czynnik), zdecydowano się raczej na wykorzystanie powtarzanej metaregresji jednoczynnikowej niż wielokrotnej regresji. Wyniki tych metaregresji powinny być traktowane jako wiarygodne, ponieważ przeprowadzono wielokrotne porównania. Błędy w publikacjach oceniano za pomocą testu Eggera. Wszystkie analizy przeprowadzono za pomocą programu STATA w wersji 10.0 działającego w systemie Windows XP.

## Wyniki

Przeszukiwanie czterech baz danych pozwoliło wyodrębnić 1053 pozycje. Dalszej analizie poddano w sumie 105 artykułów, na podstawie których zidentyfikowano 14 różnych randomizowanych badań kontrolowanych. W wyniku ręcznych poszukiwań znaleziono kolejne dwa badania, z których jedno nie mogło zostać uwzględnione z powodu braku danych (w badaniu porównywano ziprasidon z haloperidolem i opublikowano je w formie streszczenia z konferencji). W sumie uwzględniono 15 randomizowanych badań kontrolowanych, które obejmowały 2522 pacjentów. Na rycinie 1 podsumowano proces wyboru badań uwzględnionych w metaanalizie.

W dziewięciu badaniach jako atypowy lek przeciwpsychotyczny stosowano rysperydon,<sup>24,32</sup> w siedmiu badaniach stosowano olanzapinę,<sup>13,22,27,28,32-34</sup> zaś w dwóch – kwetiapinę<sup>22,35</sup> i klozapinę.<sup>27,36</sup> Amisulpryd i zyprazidon stosowano w jednym badaniu.<sup>22</sup> W dwunastu z piętnastu badań jako lek przeciwpsychotyczny pierwszej generacji stosowano haloperidol. W pozostałych trzech badaniach stosowano chlorpromazynę,<sup>36</sup> zyklopiksol w formie doustnej<sup>25</sup> i sulpiryd.<sup>27</sup> We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego<sup>32</sup> stosowano niewielkie dawki typowych leków przeciwpsychotycznych, poniżej opisywanego przeważnie punktu odcięcia oznaczającego dawkę haloperidolu równą 12 mg lub jej równoważnik.<sup>1,4</sup> W ośmiu badaniach stosowano dawki mniejsze niż 5 mg haloperidolu,<sup>22,25-27,29,30,33,34</sup> co odpowiadało ponad dwóm trzecim całkowitej badanej próby uczestników badania leczonych typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, uwzględnionych w tym przeglądzie. Charakterystyczne cechy badań włączonych do analizy i wybranych referencji przedstawiono on line w tabeli DS1.

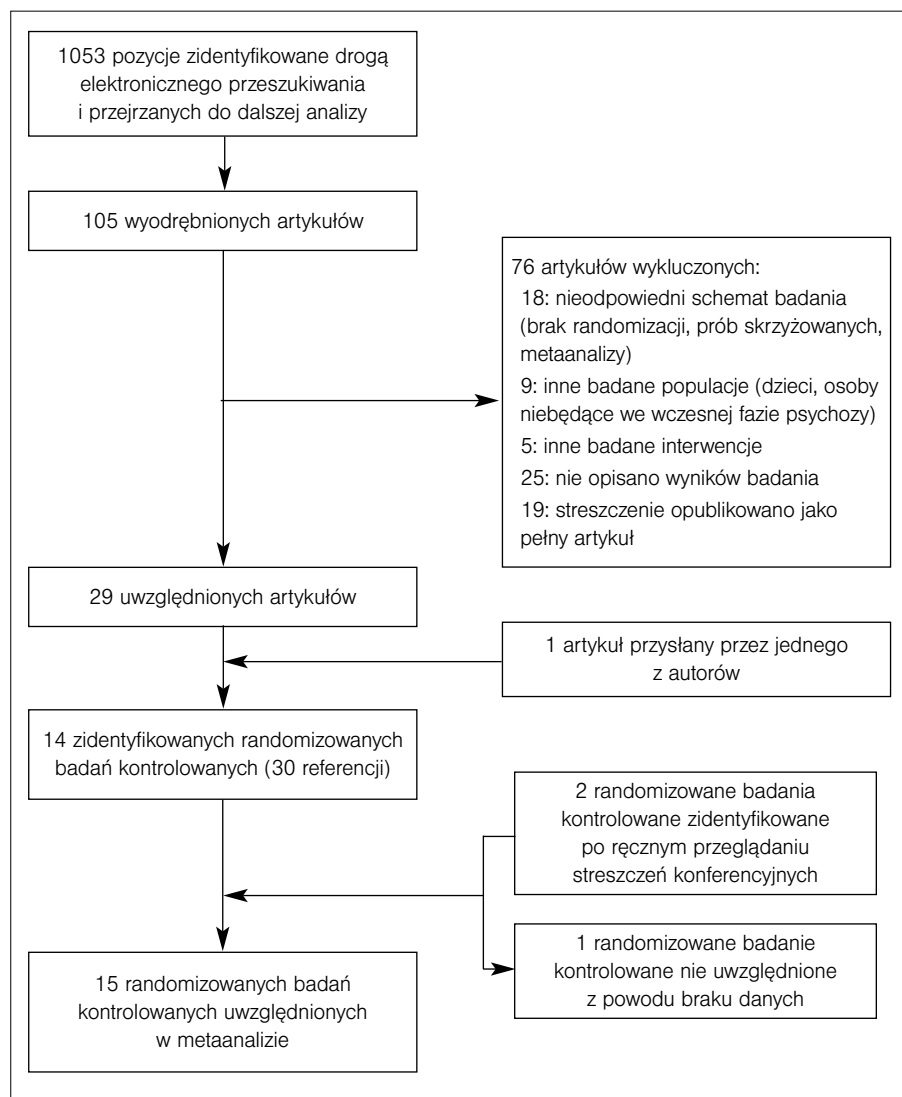
W siedmiu badaniach przedstawiono długoterminowe dane dotyczące częstości odstawiania leków, które można było poddać zbiorczej analizie obejmującej w sumie 1823 chorych. W badaniach posługiwano się różnymi definicjami odstawienia leków, jednak w większości z nich odnotowywano, że odstawienie leku było spowodowane m.in. wystąpieniem działań niepożądanych lub brakiem reakcji na leczenie. Tylko w jednym badaniu częstość odstawiania leków uznano za pierwszorzędowy badany parametr i jasno opisano metodę jej oceny.<sup>22</sup> Wśród pacjentów, którzy po roku stosowali się do zaleceń stwierdzono nieistotnie większy odsetek osób stosujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, (ryc. 2, OR 0,73,  $p=0,22$ ). Na pierwszy rzut oka widoczne są różnice między różnymi badaniami i, co nie dziwiło, za pomocą testu  $\chi^2$  stwierdzono, że heterogenność była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Obserwowano odstający wynik uzyskany w niewielkim

badaniu, w którym stosowano kwetiapinę,<sup>35</sup> a wykluczenie tego badania nie zmieniło całkowitego wyniku (OR 0,64;  $p=0,09$ ) i w niewielkim stopniu wpłynęło na obserwowaną heterogenność. We wszystkich siedmiu badaniach zaznaczono, czy stosowano ślepią próbę. Metaregresja uwzględniająca stosowanie ślepej próby jako niezależną zmienną i iloraz szans dla każdego badania jako zmienne zależne była nieistotna. Innymi słowy, stosowanie ślepej próby nie było istotnym moderatorem wielkości efektu uwzględnionych w analizie badań.

Do oceny krótkoterminowej zmiany objawów wykorzystano 12 badań, obejmujących w sumie 1949 uczestników. W większości badań posługiwano się wynikami w skali PANSS, chociaż w kilku wykorzystano skalę BPRS. Dlatego standaryzowane wielkości efektu obliczono zbiorczo. Stwierdzono niewielką, nieistotną statystycznie tendencję

przemawiającą za przewagą atypowych leków przeciwpsychotycznych (OS -0,1,  $p=0,12$ ), co przedstawiono na rycinie 3. Po zastosowaniu testu  $\chi^2$  okazało się, że heterogenność była nieistotna statystycznie ( $p=0,17$ ). Ponieważ nie stwierdzono istotnej heterogenności, analizę powtórzono, stosując podejście oparte na stałym efekcie (fixe-effect approach), zgodnie z sugestią niektórych autorów, jednak różnica pozostała nieistotna statystycznie (OS = -0,08, 95% PU = -0,17-0,02). Zastosowano metaregresję, wykorzystując dawkę atypowego leku przeciwpsychotycznego jako zmienną towarzyszącą wobec wielkości efektu. Stwierdzono nieistotną tendencję dla porównań, w których wykorzystywano większe dawki typowych leków przeciwpsychotycznych i odnotowano przewagę wielkości efektu na korzyść leków atypowych (ekwiwalent 1 mg haloperidolu odpowiadał za standaryzowaną średnią różnicę [standarised mean

**RYCINA 1**  
Sekwencyjny diagram selekcji badań.



difference, SMD] 0,02 na korzyść leków atypowych,  $p=0,09$ ).

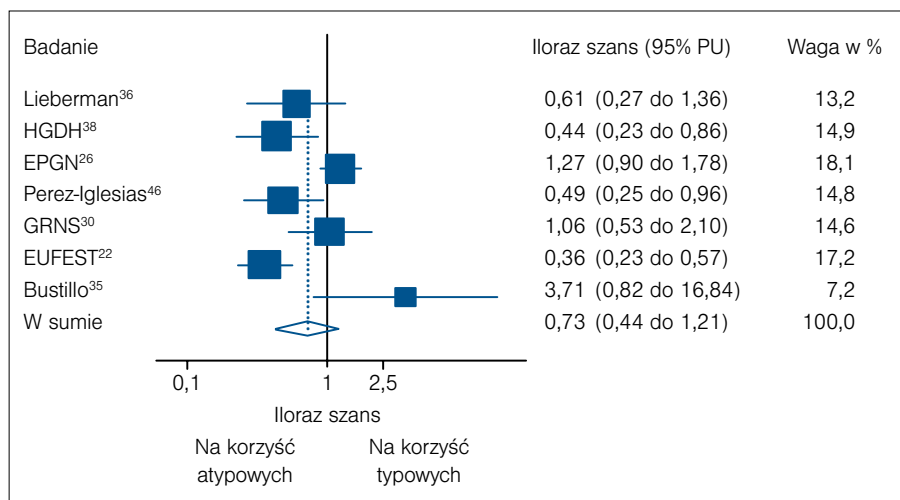
W ocenie przyrostu masy ciała wykorzystano siedem badań, w których uczestniczyło w sumie 1444 uczestników. W zbiorczej analizie wyników tych badań wykazano, że chorzy stosujący atypowe leki przeciwpsy-

chotyczne przybierali na wadze 2,1 kg więcej w porównaniu z chorymi przyjmującymi typowe leki przeciwpsychotyczne ( $p=0,04$ , ryc. 4). Heterogenność przedstawiono za pomocą  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ). W jednym z tych badań<sup>27,37</sup> zamiast wagą posługiwano się wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI). Aby uzyska-

ne w nim wyniki analizować z wynikami pozostałych badań, BMI przeliczono na masę ciała w kilogramach, zakładając, że każdy z badanych miał 170 cm wzrostu (to założenie prawdopodobnie wpłynęło na zmniejszenie zmienności). Wykluczenie tego badania z analizy w niewielkim stopniu wpłynęło na wyniki i nieznacznie zmniejszało heterogenność (zmniejszenie  $I^2$  z 80 do 74%). Analiza metaregresji za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: czas ekspozycji, dawki leków typowych oraz odsetek uczestników przyjmujących olanzapinę lub kłozapinę. Żaden z tych czynników nie osiągnął istotności statystycznej.

W analizie objawów pozapiramidowych uwzględniono wyniki dziewięciu badań, obejmujących w sumie 1341 uczestników. Jak wcześniej pisano, w większości badań wykorzystywano haloperidol, lek przeciwpsychotyczny o dużej sile działania, a tylko w dwóch stosowano zyklopiptol lub chlorpromazynę. Do oceny objawów pozapiramidowych wykorzystywano różne skale. W pięciu badaniach posługiwano się skalą Simpsona-Angusa (SAS),<sup>13,28,30,36,38</sup> w trzech Skalą oceny objawów pozapiramidowych (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS),<sup>24,26,39</sup> zaś w jednym St Hans Rating Scale for Extrapyramidal Syndrome (SHRS).<sup>22</sup> Te skale różnią się między sobą, ale wszystkie umożliwiają obiektywną ocenę objawów parkinsonizmu. SHRS i ESRS oceniają dystonie i akatyzję, a ta ostatnia obejmuje również kwestionariusz do oceny subiektywnego odczuwania objawów pozapiramidowych. W celu umożliwienia porównań między różnymi skalami z tych dwóch skal, jeżeli było to możliwe, wyodrębniono tylko wyniki dotyczące objawów parkinsonowskich i wystandaryzowano wielkości efektów. Nie było to możliwe w jednym badaniu, w którym opisano sumaryczne wyniki w skali ESRS,<sup>39</sup> oraz w kolejnym, w którym jeden z autorów podawał całkowite wyniki w ESRS w końcowym punkcie czasowym (po 24 miesiącach) dla obserwowanych pacjentów.<sup>26</sup> Przeprowadzono analizę, wykluczając z niej te badania. Trzeba podkreślić, że wyniki analizy odnoszą się do objawów parkinsonowskich, a niekoniecznie dotyczą innych objawów pozapiramidowych, takich jak akatyzja. Stwierdzono istotną przewagę leków atypowych nad typowymi, co przedstawiono na ryc. 5 (OS = -0,38 na korzyść leków atypowych,  $p < 0,001$ ). Heterogenność oceniana za pomocą testu  $\chi^2$  była nieistotna statystycznie ( $p=0,14$ ), a analiza stałych efektów nie doprowadziła do zasadniczej zmiany wyników (OS = -0,37, 95% PU -0,48 do -0,25). Analiza metaregresji uwzględniająca dawki typowych leków przeciwpsychotycznych, czas ekspozycji i odsetek osób przyjmujących rysperydon lub amisulpryd nie dała istotnych statystycznie

**RYCINA 2**  
Porównanie częstości odstawiania leków u chorych stosujących leki psychotyczne pierwszej i drugiej generacji.

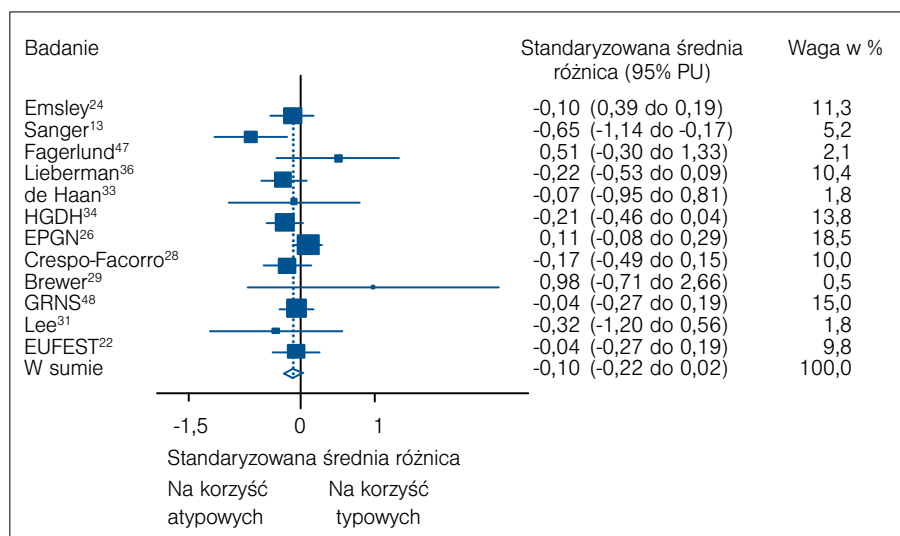


$p=0,22$ , heterogenność  $\chi^2 = 28,55$  (df = 6),  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 79,0\%$

EPGN – Early Psychosis Global Network, GRNS – German Research Network on Schizophrenia, EUFEST – European First -Episode Schizophrenia Trial.

W przypadkach, w których w analizie uwzględniono więcej niż jeden artykuł opisujący wyniki badania, w celu zwiększenia czytelności w Tabeli DS1 wymieniono pierwszego autora pierwszego opublikowanego artykułu.

**RYCINA 3**  
Porównanie wyników w skalach oceny objawów w krótkiej perspektywie (około 3 miesięcy) między dwiema grupami.



Ikości efektu były standaryzowane przy pomocy  $g$  Hedgesa i analizowane zbiorczo na podstawie modelu efektów losowych. Wykazano nieistotną różnicę na korzyść leków atypowych ( $p=0,12$ ). Heterogenność  $\chi^2 = 15,3$  (df = 11)  $p=0,17$ ,  $I^2 = 28\%$

EPGN – Early Psychosis Global Network, GRNS – German Research Network on Schizophrenia, EUFEST – European First -Episode Schizophrenia Trial.



wyników. Wykluczenie dwóch badań, w których posługiwano się ogólnymi wynikami w skali ESRS nie wpłynęło na znaczącą zmianę wyników.

## Omówienie

### Najważniejsze spostrzeżenia

Nie znaleziono istotnych różnic między atypowymi i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, biorąc pod uwagę częstość odstawiania leków. Ocena odstawiania leków wydaje się atrakcyjna, ponieważ odzwierciedla jednocześnie skuteczność leku i działania niepożądane. Niestety, definicja tego pojęcia budzi kontrowersje i nie wiadomo, co dokładnie ma ono oznaczać. Definicje odstawienia leku charakteryzowały się różnym stopniem rygorystyczności, poczynając od nieregularności w stosowaniu się do zalecanego schematu leczenia (np. przyjmowanie mniejszych dawek przepisane leku przeciwpsychotycznego przez 2 tygodnie, jak w pracy Kahn i wsp.),<sup>22</sup> a skończywszy na całkowitym odstawieniu badanego leku (jak przyjęli Schooler i wsp.)<sup>26</sup> w badaniach uwzględnionych w tej metaanalizie. Możliwe, że za te różnice w definicji odstawienia odpowiada wiele czynników, a zróżnicowanie definicji może być jedną z przyczyn istotnej różnorodności statystycznej dotyczącej przeprowadzonych porównań. Ponieważ tylko w jednym badaniu jasno zdefiniowano odstawienie, traktując je jako pierwszorzędowny badany parametr,<sup>22</sup> nie można określić, czy zróżnicowanie definicji odstawienia leków wpłynęło na zbiorcze wyniki.

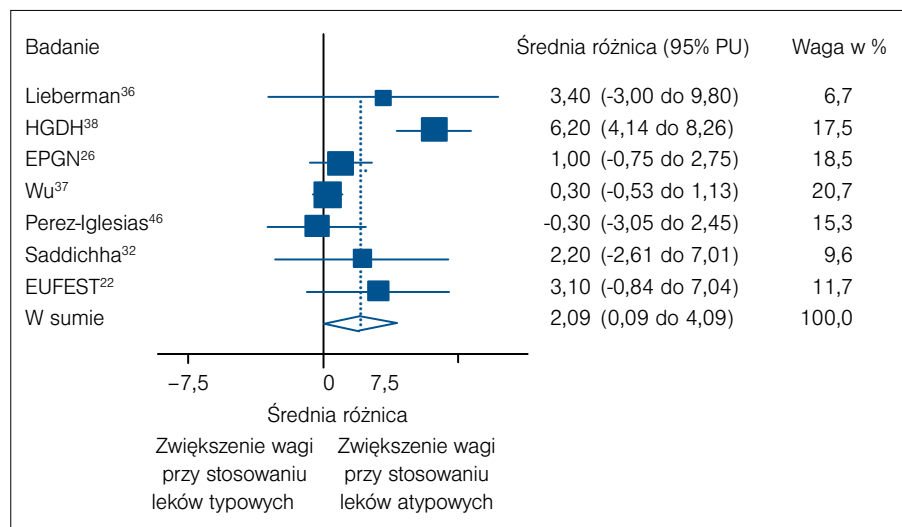
Nie stwierdzono istotnych różnic między atypowymi i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi pod względem wpływu na objawy w ostrej fazie leczenia. Chorzy z pierwszym epizodem psychozy przeważnie charakteryzują się dobrą reakcją objawową na leczenie przeciwpsychotyczne,<sup>11</sup> co mogło powodować efekt sufitowy, który utrudniał porównania. Nawet w przypadku uwzględnienia dodatkowych badań, co zwiększałoby statystyczną moc przeprowadzonych analiz, szacunkowa wielkość efektu OS=0,1 (równoważnik dwóch punktów w skali PANSS z wykorzystaniem zmienności stwierdzonej w największym uwzględnionym w analizie badaniu)<sup>26</sup> sugeruje, że, nawet w przypadku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic mogą nie mieć one znaczenia klinicznego. W opublikowanym wcześniej badaniu stwierdzono, że jednostopniowa zmiana w Clinical Global Improvement Scale (CGI) (która jest uznawana za skalę bardziej istotną klinicznie) odpowiadała 15-punktowej zmianie w skali PANNS.<sup>40</sup> Metaanaliza leczenia przewlekłej schizofrenii wykazała przewagę atypowych leków przeciwpsychotycznych

tylko jeżeli były porównywane z dużymi dawkami typowych neuroleptyków.<sup>1</sup> W tym badaniu, chociaż dawki typowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w analizowanych badaniach były niewielkie, obserwowano podobną tendencję do przewagi leków atypowych, jeżeli w porównaniach uwzględniano większe dawki leków typowych. Chociaż to

spostreżenie było nieistotne statystycznie, przemawia za poglądem, że w przypadku stosowania typowych leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy zalecane są mniejsze dawki leków niż u pacjentów z przewlekłą schizofrenią.

Chociaż nie obserwowano istotnych różnic między atypowymi i typowymi lekami

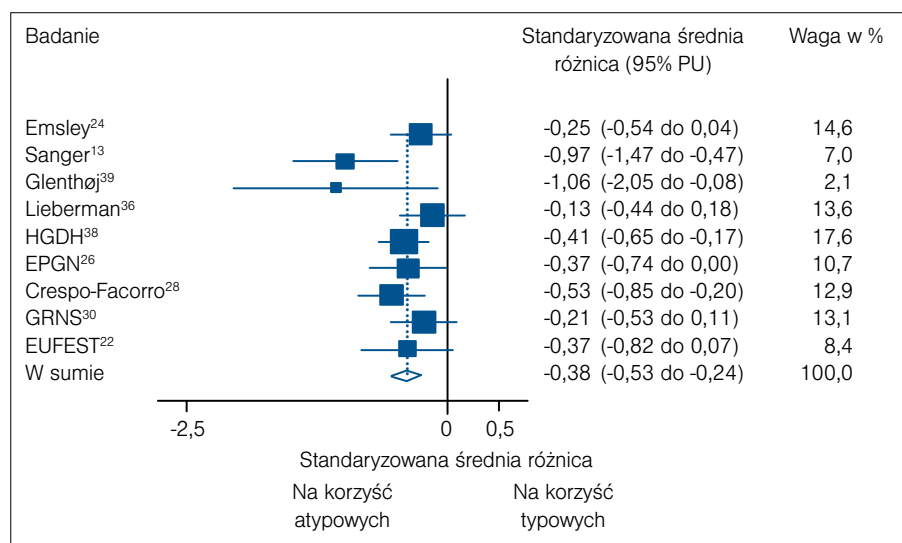
**RYCINA 4**  
Porównanie przyrostu masy ciała między dwiema grupami.



Dane wyrażone w kilogramach i przeanalizowane zbiorczo z użyciem modelu efektów losowych. Istotny przyrost masy ciała stwierdzono w grupie badanych przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne ( $p=0,04$ ). Heterogenność  $\chi^2 = 29,79$  (df = 6)  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 79,9\%$

EPGN – Early Psychosis Global Network, GRNS – German Research Network on Schizophrenia, EUFEST – European First – Episode Schizophrenia Trial.

**RYCINA 5**  
Działania niepożądane w postaci objawów pozapiramidowych w obydwu grupach z wykorzystaniem standaryzowanych średnich różnic.



Stwierdzono wysoce istotne różnice na korzyść atypowych leków przeciwpsychotycznych ( $p < 0,001$ ). Warto zauważyć, że wszystkie poszczególne badania wykazują przewagę leków atypowych. Heterogenność  $\chi^2 = 12,3$  (df = 8)  $p=0,14$ ,  $I^2 = 35\%$

EPGN – Early Psychosis Global Network, GRNS – German Research Network on Schizophrenia, EUFEST – European First – Episode Schizophrenia Trial.

przeciwpsychotycznymi pod względem częstości odstawiania leków lub kontroli objawów, stwierdzono różnice w profilu działań niepożądanych. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami<sup>41,42</sup> w tej metaanalizie stwierdzono, że chorzy, którzy stosowali atypowe leki przeciwpsychotyczne, przybrali na wadze średnio o 2 kg więcej niż chorzy leczeni typowymi neuroleptykami, natomiast pacjenci leczeni typowymi neuroleptykami uzyskiwali o 0,4 odchylenia standardowego wyższe wyniki w skalach oceny objawów pozapiramidowych (np. mniej więcej jeden punkt więcej w skali SAS, jeżeli oprzemy się na danych z uwzględnionych w analizie badań).<sup>28</sup> Nie stwierdzono korelacji między tymi wynikami a stosowaniem poszczególnych atypowych leków przeciwpsychotycznych, które byłyby szczególnie związane z przyrostem masy ciała lub występowaniem objawów pozapiramidowych. Nie oznacza to, że można wykluczyć wszelkie różnice między lekami atypowymi dotyczące profilu działań niepożądanych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, ponieważ ta metaanaliza nie została zaprojektowana do oceny różnic wewnątrzgrupowych, a zastosowana analiza metaregresji charakteryzowała się prawdopodobnie zbyt małą mocą statystyczną. Ponieważ w większości analizowanych badań stosowano haloperidol, możliwe, że różnica dotycząca pozapiramidowych działań niepożądanych między atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i typowymi neuroleptykami o mniejszej sile działania jest mniej wyraźna, podobnie jak u chorych z przewlekłą schizofrenią.<sup>2</sup>

### Przyszłe badania

Przeprowadzona metaanaliza wiele pytań pozostawia bez odpowiedzi. Po pierwsze, ciekawe byłoby przyjrzenie się różnicom w częstości nawrotów u chorych leczonych atypowymi i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Autorzy zdecydowali nie analizować zbiorczo tego wyniku, ponieważ było zbyt mało badań uwzględniających częstość nawrotów. Trzy spośród wszystkich długoterminowych badań uwzględnionych w tej metaanalizie odnotowywały częstość nawrotów u uczestników, którzy osiągnęli remisję.<sup>26,30,38</sup> W jednym badaniu opisywano ponowne przyjęcia do szpitala pacjentów rekrutowanych z oddziału całodobowego.<sup>36</sup> W trzech z tych czterech badań nie opisano istotnych różnic.<sup>30,36,38</sup> W innym badaniu,<sup>26</sup> największym i najdłuższym, relacjonowano istotnie mniejszą częstość nawrotów u pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu z przyjmującymi haloperidol (odpowiednio, 42,1 i 54,7%), chociaż nie stwierdzono różnic dotyczących osiągnięcia remisji i stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków. Ponieważ nawrót jest ważnym czynnikiem determinującym

odległy wynik leczenia, parametr ten powinien poważnie wpływać na decyzję o wyborze leku przeciwpsychotycznego. Potrzebne byłyby dalsze duże, długoterminowe badania w celu zweryfikowania uzyskanych w tym badaniu wyników. Po drugie, niektóre z najważniejszych zagrożeń związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, takie jak cukrzyca (występująca przy przyjmowaniu niektórych leków atypowych), czy późne dyskinezy (spotykane często przy stosowaniu typowych neuroleptyków) przeważnie rozwijają się dopiero po latach przyjmowania tych leków. Dlatego bardzo mało prawdopodobne jest, aby można było zbadać te zagrożenia w randomizowanych kontrolowanych badaniach. Jednak przy podejmowaniu decyzji o leczeniu podtrzymującym należy również uwzględnić te poważne odległe wyniki leczenia. Za pośrednie wskaźniki powikłań metabolicznych przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych można uważać zmiany stężenia glukozy i lipidów we krwi, jednak niewielki odsetek badań, w których opisywano te parametry, zniechęcił autorów do uwzględnienia ich w metaanalizie.

Ostatnio zgłaszano zastrzeżenia dotyczące zasadności traktowania atypowych leków przeciwpsychotycznych jako jednej grupy.<sup>43,44</sup> Wpłynęły na to przede wszystkim dwie metaanalizy przeprowadzone niedawno przez Leuchta i wsp., w których opisywano różnice między atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi<sup>45</sup> i przy porównaniu ich z typowymi neuroleptykami.<sup>4</sup> Jak już wspomniano, przeprowadzona przez autorów metaanaliza nie została zaprojektowana do badania różnic wewnątrz grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych. Niemniej, trzeba zauważyć, że prawie wszystkie leki uwzględnione w tej metaanalizie opisywano jako bardziej skuteczne przy porównaniach innymi lekami w przewlekłej schizofrenii we wspomnianych powyżej badaniach (były to: olanzapina, rysperydon, klozapina i amisulpryd).

### Implikacje

W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano istotnych różnic między typowymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi pod względem częstości odstawiania leków lub krótkoterminowej reakcji objawowej u osób z pierwszym epizodem psychozy. Leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi było związane ze stosunkowo większym przyrostem masy ciała, natomiast stosowanie typowych neuroleptyków wiązało się z częstszym występowaniem objawów pozapiramidowych. Wybór leku przeciwpsychotycznego do leczenia pierwszego epizodu psychozy może zatem być w większym stopniu determinowany przez profil działań niepożądanych niż przez skuteczność.

### Podziękowania

Dziękujemy następującym osobom: dr. Hanowi Boterowi, dr. Warrickowi Brewero- wi, dr. Juanowi Bustillo, prof. Robinowi Em- sleyowi, prof. i Wolfgangowi Gaebelowi, dr. Ragy Girgis, dr. Brite Glenthøj, prof. Rene Kahnowi, Keithowi Karcherowi, prof. Jeffrey'owi Liebermanowi, prof. Jonathanowi Rabinowitzowi i dr. Mathiasowi Riesbecko- wi, którzy dostarczyli autorom niepublikowa- ne dane i wyjaśnili wątpliwości. Pragniemy również podziękować dr. Danielowi Stahlo- wi za rady dotyczące statystyki.

From the British Journal of Psychiatry (2010) 196, 434–439. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010, 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

### Piśmiennictwo

- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371–6.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581–9.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553–64.
- Leucht S, Corves C, Arber D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. *Lancet* 2009;373:31–41.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079–87.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al; CATIE Study Investigators. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163: 2080–9.
- Davies LM, Lewis S, Jones PB, Barnes TRE, Gaughran F, Hayhurst K, et al; CUtLASS team. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br J Psychiatry* 2007;191:14–22.
- Large M, Farooq S, Nielsen O, Slade T. Relationship between gross domestic product and duration of untreated psychosis in low- and middle-income countries. *Br J Psychiatry* 2008;193:272–8.
- Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 2008;192:161–3.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koren A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544–9.
- Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:125–31.
- Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley Jr C, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:79–87.

14. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
15. Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Foley DL, Morley KI, McGorry PD, Conus P. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophr Res* 2009;114:17-24.
16. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004410.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. NICE Clinical Guideline 82. NICE, 2009 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82NICEGuideline.pdf>).
18. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:743-5.
19. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:705-22.
20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
21. Egger M, Davey Smith G. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context* (2nd edn). BMJ Publishing Group, 2001.
22. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
23. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
24. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 1999;25:721-9.
25. Mackeprang T, Kristiansen KT, Glenthøj BY. Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2002;52:863-73.
26. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al; Early Psychosis Global Working Group. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:947-53.
27. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:572-8.
28. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, Luis Vázquez-Barquero J. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1511-21.
29. Brewer WJ, Yücel M, Harrison BJ, McGorry PD, Olver J, Egan GF, et al. Increased prefrontal cerebral blood flow in first-episode schizophrenia following treatment: longitudinal positron emission tomography study. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:129-35.
30. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al; German Study Group on First-Episode Schizophrenia. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.
31. Lee SM, Chou YH, Li MH, Wan FJ, Yen MH. Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1101-7.
32. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia - effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:342-7.
33. de Haan L, van Bruggen M, Lalayale J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2003;160:303-9.
34. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, et al; HGDH Study Group. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003;160:1396-404.
35. Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy During Initial Treatment With Antipsychotic Medication in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2456-66.
36. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:995-1003.
37. Wu RR, Zhao JP, Zhai JG, Guo XF, Guo WB. Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:374-9.
38. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM, Glick ID, Gur RE, Kahn RS, et al; HGDH Study Group. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res* 2006;86:234-43.
39. Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, Pagsberg AK, Hemmingsen RP, Jernigan TL, et al. Basal ganglia volumes in drug-naïve first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res* 2007;154:199-208.
40. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2318-25.
41. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Hetrick S, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.
42. Park S, Ross-Degnan D, Adams AS, Sabin J, Kanavos P, Soumerai SB. Effect of switching antipsychotics on antiparkinsonian medication use in schizophrenia: population-based study. *Br J Psychiatry* 2005;187:137-42.
43. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009;373:4-5.
44. Margolis RL. Neuropsychiatric disorders: the choice of antipsychotics in schizophrenia. *Nat Rev Neurol* 2009;5:308-310.
45. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
46. Pérez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martínez-García O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 2008;99:13-22.
47. Fagerlund B, Mackeprang T, Gade A, Glenthøj BY. Effects of low-dose risperidone and low-dose zuclopenthixol on cognitive functions in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *CNS Spectr* 2004;9:364-74.
48. Möller HJ, Riedel M, Jäger M, Wickelmaier F, Maier W, Kühn KU, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:985-7.

## Komentarz



Dr n. med.  
Adam Wichniak

Metaanalizy przez systematyczny przegląd piśmiennictwa z wybranego obszaru oraz analizę statystyczną polegającą na uogólnie-

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

niu informacji z opublikowanych danych umożliwiają odkrywanie nowej wiedzy. Łączenie w metaanalizach danych z wielu badań zwiększa moc statystyczną wykonywanych porównań i pozwala dostrzec różnice, które nie były widoczne w pierwotnych analizach przeprowadzonych w mniejszych grupach badanych. Metaanalizy umożliwiają również wyciąganie wniosków w przypadku sprzecznych wyników we wcześniej publikowanych badaniach.

Z tych powodów metaanalizy stały się ważnym narzędziem tworzenia wytycznych

postępowania medycyny opartej na dowodach naukowych (evidence-based medicine, EBM) i w podejmowaniu decyzji kształtujących politykę zdrowotną wielu krajów.

Interpretując wyniki metaanaliz, trzeba pamiętać jednak o wielu ograniczeniach, którym one podlegają. Należy zwracać uwagę nie tylko na uśredniony wynik metaanalizy, ale również na zmienność, czyli przedstawione przedziały ufności. Wskazują one, jak duża była zmienność uzyskiwanych wyników, czyli jak bardzo wyniki leczenia poszczególnych pacjentów mogą odbiegać



od przedstawionych w metaanalizie wniosków. Kolejną czynnością, którą koniecznie należy wykonać, jest zwrócenie uwagi na to, jakie badania zostały wybrane do metaanalizy. W omawianej metaanalizie w badaniach z użyciem atypowych leków przeciwpsychotycznych w dziewięciu badaniach stosowany był rysperydon, w siedmiu – olanzapina, w dwóch klopazyna i kwetiapina, amisulpryd i zyprazydon były stosowane w jednym badaniu. W badaniach z użyciem klasycznych leków przeciwpsychotycznych haloperidol był stosowany aż w dwunastu z piętnastu analizowanych badań. Czy w związku z tym tytuł artykułu – nie jest zbyt dużym uogólnieniem? Porównywano przecież tylko wybrane leki atypowe, w tym te o dużym ryzyku powodowania przyrostu masy ciała i niskim ryzyku powodowania zaburzeń pozapiramidowych (olanzapina, klopazyna, kwetiapina) z haloperidolem, lekiem o dużym ryzyku powodowania zaburzeń pozapiramidowych i względnie niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych. Wyniki metaanalizy dotyczące tolerancji leczenia, przyrostu masy ciała i objawów pozapiramidowych należy zatem odnosić tylko do tych leków. Dla innych leków atypowych, np. amisulprydu, aripiprazolu, sertyndolu, zyprazydonu, które cechuje małe ryzyko powodowania zaburzeń metabolicznych,<sup>1</sup> oraz innych leków klasycznych np. pochodnych fenotiazyny, które powodują mniej działań pozapiramidowych niż haloperidol, mogą za to powodować znaczny przyrost masy ciała, wnioski z omawianej metaanalizy w kwestii tolerancji leczenia nie są prawdopodobnie prawdziwe.

Kolejnym problemem związanym z uogólnieniem wyników w metaanalizach jest to, w jaki sposób mierzono rezultat leczenia, szczególnie odnośnie do jego skuteczności. W wielu chorobach skuteczność leczenia jest łatwa do zmierzenia. W cukrzycy będą nią średnie wartości glikemii, w nadciśnieniu tętniczym średnie wartości ciśnienia tętniczego. Jak mierzyć jednak skuteczność leczenia w schizofrenii? Czy jest nią spadek punktacji w skalach PANSS

i BPRS? Z perspektywy lekarzy pracujących na oddziałach zamkniętych być może tak, szczególnie jeśli szybko zmienia się nasilenie pobudzenia, wrogości, napięcia. W dłuższej perspektywie szybka poprawa punktacji w skali PANSS nie ma jednak dla przebiegu leczenia decydującego znaczenia. Dlatego w metaanalizach oceniających skuteczność leczenia schizofrenii najczęściej porównuje się czas do przerwania leczenia w trakcie przyjmowania poszczególnych leków. Czy ten parametr rzeczywiście jednak świadczy o skuteczności leku i jego tolerancji? Znaczna część pacjentów przerywa przecież leczenie nie dlatego, że lek źle działa lub powoduje objawy niepożądane, ale np. z powodu dość powszechnego wśród pacjentów i ich rodzin przekonania, że długo przyjmowane leki psychotropowe szkodzą. Nierzadko powodem przerwania leczenia jest również to, że lek działa zbyt dobrze. Objawy zupełnie ustępują, pacjent czuje się całkowicie zdrowy i nalega na odstawienie leków lub sam je odstawia. Uzasadniony jest zatem pogląd, że ocena skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego powinna w większym stopniu uwzględniać powrót pacjenta do prawidłowego funkcjonowania. Skuteczność leku powinna być definiowana przez liczbę pacjentów, którzy ukończyli edukację, mają stałe lub choć częściowe zatrudnienie, są w stałych związkach emocjonalnych, mieszkają samodzielnie, nie wymagają kolejnych hospitalizacji, nie mają nawrotów choroby. W świetle danych wskazujących na rosnącą nadumieralność chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi psychicznie, głównie z powodu schorzeń układu krążenia, ważnym parametrem w ocenie leków przeciwpsychotycznych powinna być również ocena stanu zdrowia somatycznego.

Jakie wnioski można zatem wyciągnąć z omawianej metaanalizy, a jakich wyciągać nie wolno? Uprawnione wydaje się stwierdzenie, że atypowe leki przeciwpsychotyczne nie są znacznie skuteczniejsze niż leki klasyczne w leczeniu schizofrenii. Jeśli już jakichś różnic w skuteczności można by się doszukiwać, to głównie w ich wpływie na

objawy afektywne, negatywne i funkcje poznawcze, których metaanaliza bazująca na ocenie czasu do przerwania leczenia i krótkoterminowych zmian w skalach PANSS i BPRS mogła nie wykazać. Prawdziwy jest również wniosek, że działania niepożądane i tolerancja większości leków atypowych są inne niż w przypadku haloperidolu i wielu innych leków klasycznych. Leki atypowe są zatem istotnym wzbogaceniem możliwości leczenia schizofrenii. Na podstawie analizowanych w omawianej metaanalizie badań, końcowy wniosek „Nie ma dowodów na różnice w skuteczności typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych” wydaje się zbyt daleko idący. W omówieniu przyznają to również sami autorzy, wskazując, że nie analizowano różnic między poszczególnymi lekami atypowymi, mimo że wcześniejsze badania i metaanalizy wykazywały, że różnice te są istotne.<sup>2</sup> Ilu lekarzy znajdzie jednak czas, aby to omówienie uważnie przeczytać? Obawiam, się że niewielu, ponieważ w publikacjach najczęściej czytane są tylko streszczenia, tabele i ryciny. Jest to niebezpieczne, ponieważ również świat nauki zaczyna coraz częściej postępować zgodnie z zasadami marketingu. Coraz rzadziej wnioski w streszczeniach formułowane są w sposób ostrożny i wyważony. Coraz częściej tytuły i streszczenia prac naukowych zwierają zbyt mocne i uogólnione stwierdzenia. Należy zachować zatem zdrowy rozsądek i nie wierzyć ślepo we wnioski zawarte w streszczeniach, ale krytycznie spojrzeć na metodologię pracy i uważnie czytać omówienia. W nich zawarte są najczęściej odpowiedzi autorów publikacji na krytyczne uwagi zgłaszane przez recenzentów. Wyrażane poglądy są bardziej wyważone i wskazują na wciąż obecne wątpliwości. Tak jest również w komentowanej metaanalizie.

## Piśmiennictwo

1. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 1: 20-27.
2. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.