

EFEKTIVITA LÉČBY SCHIZOFRENIE VE SVĚTLE DVOU FÁZÍ STUDIE CATIE

MUDr. Jiří Masopust

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Práce nabízí komentovaný přehled prvních dvou fází nezávislé studie Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). Cílem sledování bylo posouzení efektivity léčby antipsychotiky. Hlavním měřítkem byla doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny. Porovnávána byla nejčastěji užívaná antipsychotika II. generace navzájem a dále se zástupcem klasických neuroleptik perfenazinem. Nemocní neúspěšně léčení v první fázi studie mohli být ve druhé fázi randomizováni k léčbě klopazinem nebo antipsychotikem II. generace jiným, než které dosud užívali. Studie potvrdila, že mezi antipsychotiky jsou rozdíly z hlediska efektivity a nežádoucích účinků. Autor se ve sdělení zabývá nejčastějšími námitkami k uspořádání a výsledkům studie a podává k nim komentáře.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 5: 235–240

Úvod

Dlouhodobé podávání antipsychotik doplněné o nefarmakologické postupy je jediným způsobem, který nám v současné době umožňuje kontrolovat příznaky schizofrenního onemocnění. Cílem je prevence relapsu.

Metodicky přesně vedené studie mají své limity a generalizace jejich výsledků bývá problematická (19). Většina studií je kontrolována placebem nebo je přítomen aktivní komparátor. Ten je většinou podáván v jedné fixní dávce, ačkoli u experimentální medikace je více možností dávkování (8). Pacienti pak většinou pocházejí z výzkumných center a univerzitních nemocnic. V případě schizofrenie se jedná o skupinu poruch s odlišnými příznaky, závažností, průběhem i odpovědí na léčbu. Toto platí zejména při současném zařazení nemocných se schizoafektivní a schizoformní poruchou. Abúzus psychoaktivních látek, somatická komorbidita a další medikace bývají vylučovacími kritérii vstupu do studie. Podmínky takových studií se pak často dost liší od „běžného života“. Není tedy jisté, do jaké míry jsou výsledky použitelné v každodenní klinické praxi. Výsledky studií sponzorovaných výrobcem léku většinou hovoří ve prospěch tohoto preparátu (7). V neposlední řadě různé cíle jednotlivých studií a rozdílná metodika pak znesnadňují sjednocení výsledků.

Je otázkou, jak nejlépe posuzovat úspěšnost antipsychotické léčby. V současné době již nevystačíme s hodnocením škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a CGI (Clinical Global Impression). Celková efektivita léčby („effectiveness“) zahrnuje účinnost léku (vliv na příznaky nemoci) zjištěnou dvojí slepými kontrolovanými studiemi („efficacy“) s bezpečností a snášenlivostí přípravku. Promítá se do ní také adherence nemocného k léčbě, jeho subjektivní postoj a kvalita života. Efektivita léčby tedy také znamená vliv na průběh nemoci, zapojení nemocného do běžného života a celkovou užitečnost terapie. Výsledným parametrem měřícím

efektivitu pak může být čas do přerušení léčby z různých důvodů. Jednotlivé položky případně signalizují potřebu změny léčebné strategie.

Antipsychotika II. generace (ADG) v mnoha částech světa postupně nahrazují své předchůdce z I. generace (APG). Jsou také mnohem dražší. Klinická zkušenost, že ADG jsou účinnější než APG, byla dosud podpořena málo konzistentními a robustními důkazy. Stále do jisté míry platí, že přes rozšiřující se nabídku nových antipsychotik nebyl vytvořen „zlatý standard“ pro léčbu schizofrenie (16). Provedená metaanalýza ukazuje na větší účinnost klopazinu a také olanzapinu, risperidonu a amisulpridu oproti APG (3, 4). Ostatních šest zástupců skupiny ADG (ariprazol, quetiapin, remoxiprid, sertindol, ziprasidon, zotepin) se nelišilo od klasických. Jiná metaanalýza prokazuje lepší účinnost ADG oproti APG v prevenci relapsu (11). Předpoklad, že APG podávána v nízké dávce budou stejně účinná a bezpečná jako ADG, se zřejmě úplně nepotvrdí. Na tuto otázku by nám částečně mohly odpovědět výsledky jiné nezávislé studie EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial). Studie porovnávající léčbu haloperidolem v nízké dávce (1–4 mg denně) s ADG v běžných dávkách bude končit v závěru ro-

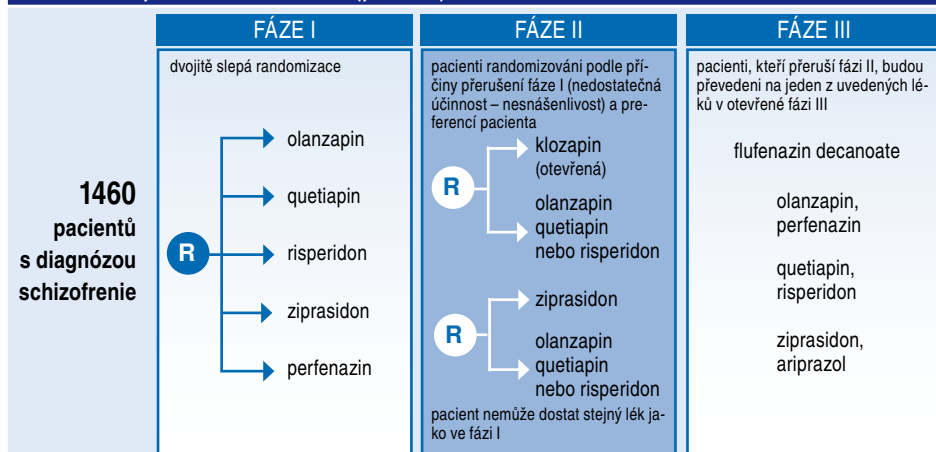
ku 2006 (5). Je jisté, že ADG nejsou homogenní skupinou z hlediska efektivity léčby a nežádoucích účinků. Studií porovnávajících jednotlivá ADG navzájem (head-to-head studie) je však velmi málo.

Nedostatek dlouhodobých studií na tomto poli byl jedním z důvodů pro provedení studie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (22). Význam a výjimečnost této studie spočívá v její nezávislosti, velikosti souboru a délce sledování. Také je bližší klinické praxi než většina randomizovaných kontrolovaných studií (6).

Studie CATIE

Tato multicentrická, randomizovaná, prospektivní, dvojí slepá studie byla financována nezávislou institucí National Institute of Mental Health (NIMH). Výrobci dodali sledované léky. Cílem bylo porovnání nejčastěji užívaných ADG (olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon) se zástupcem klasických neuroleptik perfenazinem a také jednotlivých ADG navzájem. Primárním výstupem byla efektivita léčby a jejím měřítkem čas do přerušení léčby z jakéhokoliv důvodu. To je poměrně jednoduchý parametr vyjadřující hodnocení léčby z pohledu lékaře i nemocného. Přerušení terapie je výsledkem

Obrázek 1. Uspořádání studie CATIE (podle 13)



Tabulka 1. Přehled povolených dávek a průměrných nejčastěji podávaných dávek jednotlivých antipsychotik v první fázi studie CATIE a srovnání s doporučením APA (American Psychiatric Association) (podle 10, 13)

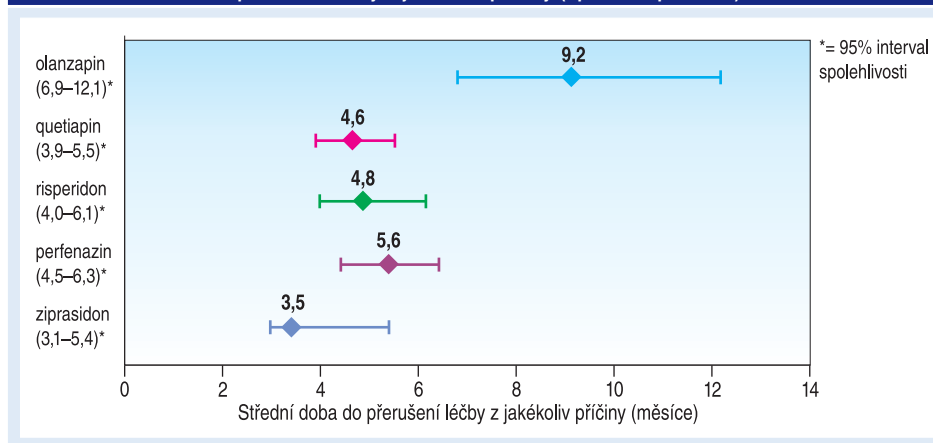
antipsychotikum	povolené rozmezí dávek v CATIE (mg/den)	průměrná modální dávka v CATIE (mg/den)	dávka dle APA Practice Guidelines (mg/den)	průměrné dávky předepisované v USA (2001–2004) (mg/den)
olanzapin	7,5–30	20,1	10–30	14
risperidon	1,5–6	3,9	2–8	3,8
quetiapin	200–800	543,4	300–800	388
ziprasidon	40–160	112,8	120–200	125
perfenazin	8–32	20,8	16–64*	–

*obvyklá denní dávka perfenazinu (podle 21, 24)

Tabulka 2. Průměrné dávky antipsychotik ve fázích 2E a 2T s podílem pacientů užívajících maximální dávku léku povolenou ve studii (17, 23)

antipsychotikum	fáze 2E průměrná dávka (mg/d)	podíl pacientů s max. dávkou ve fázi 2E	fáze 2T průměrná dávka (mg/d)	podíl pacientů s max. dávkou ve fázi 2T
klozapin	332,1	–	–	–
olanzapin	23,4	59 %	21,0	48 %
quetiapin	642,9	71 %	573,8	46 %
risperidon	4,8	62 %	4,3	49 %
ziprasidon	–	–	115,9	52 %

Graf 1. Střední doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny (upraveno podle 13)



pacientova a nebo lékařova zvážení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti léku. Byla provedena analýza jednotlivých důvodů pro přerušení léčby a hodnocení pomocí posuzovacích stupnic PANSS a CGI. Naplánovány byly celkem tři fáze studie. Uspořádání je přehledně uvedeno na obrázku 1.

Studie probíhala v letech 2001–2004 v USA. Podílelo se na ní celkem 57 center v zařízeních různého typu. Zařazeno bylo celkem 1493 (1460 po vyloučení jednoho centra) pacientů ve věku 18–65 let s diagnózou schizofrenie podle DSM–IV. Vylučujícími kritérii byly diagnóza schizoafektivní poruchy, mentální retardace a jiné poruchy postihující kognitivní funkce. V minulosti se nesměly vyskytnout závažné nežádoucí účinky některého ze zkoušených léků. Zařazení nebyli nemocní s první epizodou schizofrenie a nemocní hodnocení jako far-

makorezistentní. Na rozdíl od jiných studií byli zařazeni i pacienti se somatickým onemocněním nebo abúzem či závislostí na psychoaktivních látkách. Povolena byla přídatná medikace (kromě dalšího antipsychotika) (13). Tato „volnost“ vstupních kritérií zajistila do určité míry přiblížení souboru pacientů běžné praxi. Nemocným bylo náhodně přiděleno antipsychotikum II. generace nebo perfenazin. Dávky jsou uvedeny v tabulce 1.

Fáze 1

Během 18 měsíců přerušilo léčbu 74 % nemocných. Z pohledu jednotlivých léků se jednalo o 64 % pacientů léčených olanzapinem, 75 % perfenazinem, 82 % quetiapinem, 74 % risperidonom a 79 % ziprasidonom. V polovině případů k tomu došlo v prvních šesti měsících po nasazení antipsychotika.

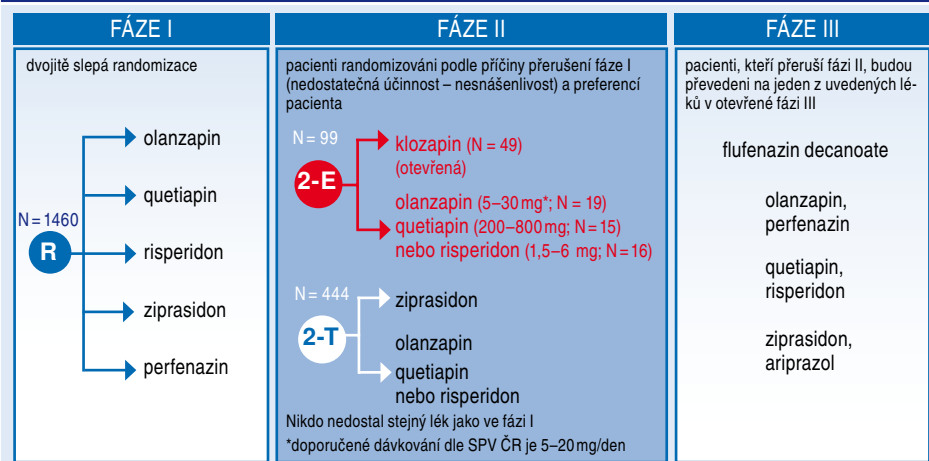
Doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny byla významně delší při léčbě olanzapinem ve srovnání s quetiapinem ($p < 0,001$) a risperidonom ($p = 0,002$). Po korekci statistických výpočtů pro mnohočetná porovnání nebyly rozdíly v porovnání s perfenazinem ($p = 0,021$) a ziprasidonom ($p = 0,028$) významné. Střední dobu do přerušení léčby z jakékoliv příčiny znázorňuje graf 1. Doba do vysazení pro neúčinnost byla signifikantně delší u skupiny pacientů léčených olanzapinem oproti skupinám s perfenazinem, risperidonom a quetiapinem. Nežádoucí účinky významně neovlivňovaly dobu do přerušení léčby mezi jednotlivými skupinami. Olanzapin byl častěji vysazen pro nárůst hmotnosti a metabolické nežádoucí účinky. Extrapyramidové příznaky byly častěji důvodem pro vysazení perfenazinu. Nemocní léčení olanzapinem byli nejméně často hospitalizováni pro relaps schizofrenie.

Nejefektivnějším lékem dle kritérií studie byl olanzapin. Efektivita klasického antipsychotika perfenazinu byla srovnatelná s quetiapinem, risperidonom a ziprasidonom. Většina pacientů přerušila léčbu pro neúčinnost nebo nesnášenlivost léku (13).

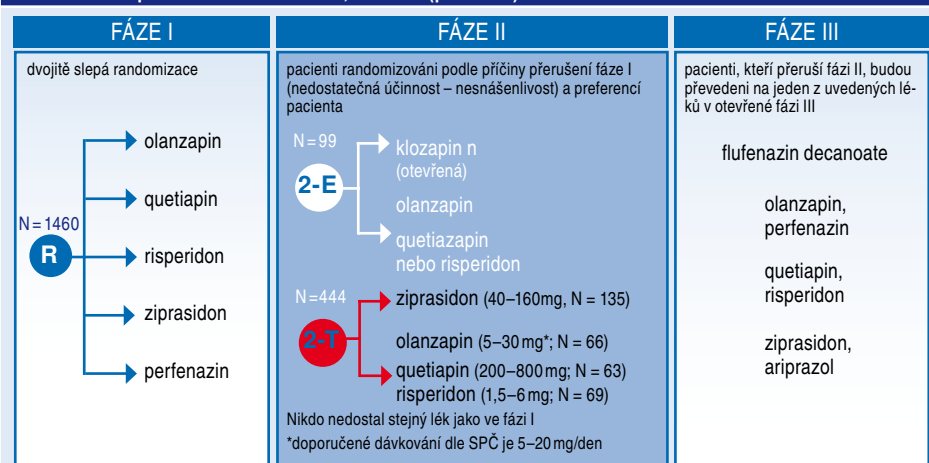
Fáze 2

Pacienti, kteří přerušili léčbu v první fázi, mohli pokračovat ve fázi druhé. Na jejím začátku pacienti a lékaři ve studii volili mezi dvěma možnostmi. Uspořádání druhé fáze studie s počty nemocných v každé skupině je přehledně znázorněno na obrázcích 2 a 3. Nemocným, kteří přerušili léčbu pro neúčinnost, byla doporučena větev „účinnosti“ („efficacy“; 2E). Zde proběhla randomizace na klozapin nebo jedno z ADG: olanzapin, quetiapin nebo risperidon. Větev „snášenlivosti“ („tolerability“; 2T) byla doporučena nemocným, kteří v první fázi přerušili léčbu pro nežádoucí účinky. Porovnávána byla léčba olanzapinem, quetiapinem, risperidonom nebo ziprasidonom. Jednalo se o dvojité slepé sledování. Cílem bylo zjistit, zda existují rozdíly v efektivitě mezi uvedenými čtyřmi preparáty. Měřítlem byl opět čas do přerušení léčby z jakékoliv příčiny. Pouze klozapinová větev byla z důvodů nutnosti monitorování krevního obrazu otevřená. Konečné slovo při výběru větve měl pacient. Pouze 85 z 318 pacientů (27 %), u kterých bylo ADG v první fázi neúčinné, vstoupilo do klozapinové fáze 2E (17). Možné nežádoucí účinky tohoto preparátu (agranulocytóza, myokarditida, epileptické záchvaty, metabolické změny) přece jen vzbuzovaly obavy. Odráží to zkušenosti z běžné praxe, kdy bývá nabízená terapie klozapinem nemocným a jeho rodinou odmítnuta. Celkový počet pacientů ve druhé fázi studie byl mnohem nižší než ve fázi 1 (23). Průměrné dávky léků ve druhé fázi jsou uvedeny v tabulce 2.

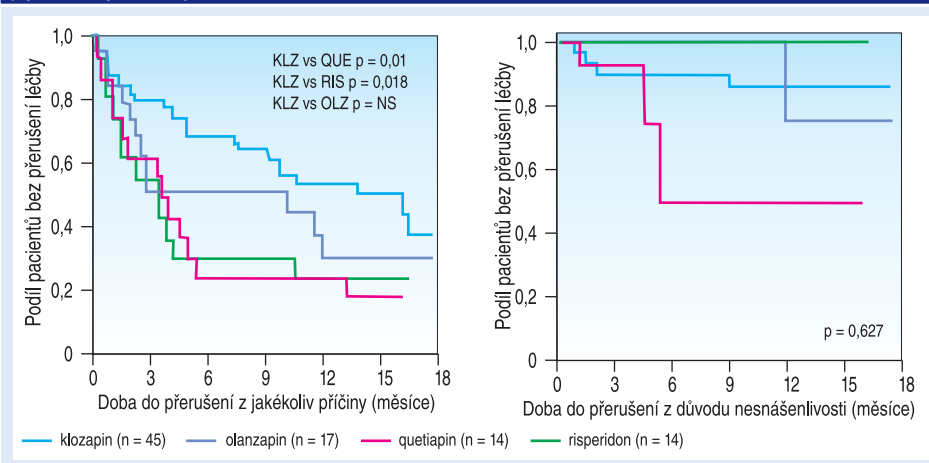
Obrázek 2. Uspořádání studie CATIE, fáze 2E (podle 17)



Obrázek 3. Uspořádání studie CATIE, fáze 2T (podle 23)



Graf 2. Četnost a doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny a pro nesnášenlivost léku ve fázi 2E (upraveno podle 17)



Vzhledem k velkému počtu přerušení léčby z důvodu nárůstu hmotnosti během první fáze studie se předpokládalo, že ziprasidon by mohl být efektivnější než ostatní antipsychotika (23). To se nepotvrdilo. Primárním parametrem byla opět doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny. Sledovány byly také důvody přerušení léčby z pohledu lékaře. Dalšími výstupy byly skóry posuzovacích stupnic PANSS a CGI, které byly zaznamenávány každé tři měsíce. Bezpečnost a snášenlivost byla hodnocena

z pohledu výskytu nežádoucích účinků, změn hmotnosti, neurologických nežádoucích účinků a laboratorních vyšetření.

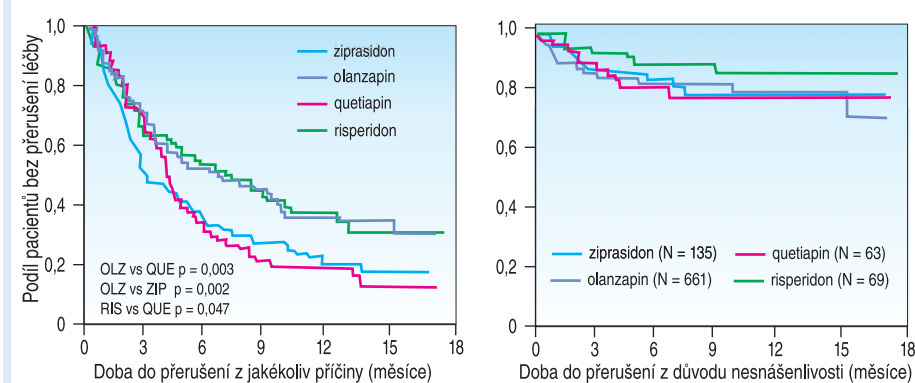
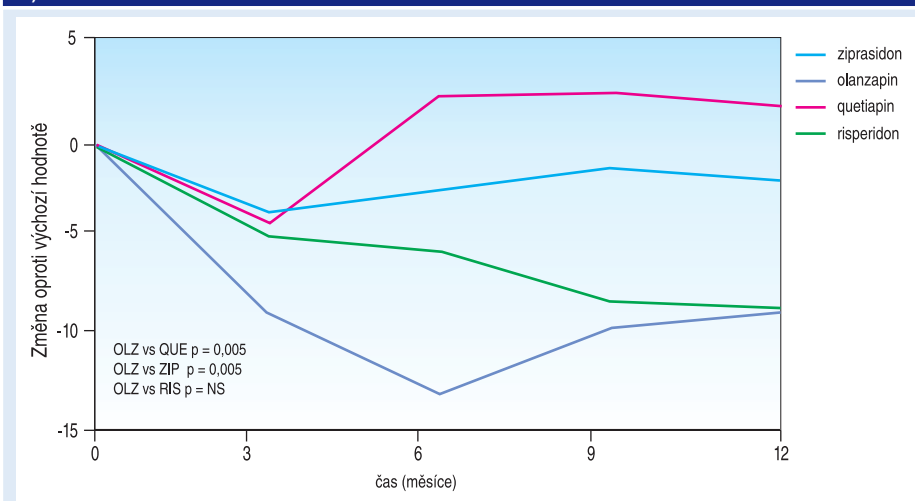
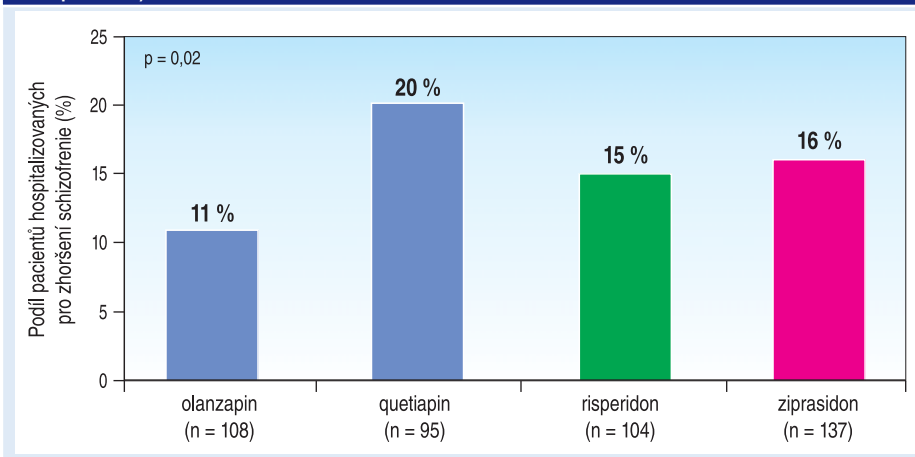
Na počátku druhé fáze byla průměrná hodnota celkového skóre škály PANSS 87,6 a CGI 4,6.

Doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny ve **větvi účinnosti** byla signifikantně delší u klozapinu než risperidonu a quetiapinu, ale ne v porovnání s olanzapinem (graf 2). Čas do ukončení podávání léku z důvodu nedostatečného efektu byl význam-

ně delší u klozapinu oproti olanzapinu, risperidonu a quetiapinu. Nebyl rozdíl v efektivitě z pohledu nežádoucích účinků nebo přání pacienta. Pokles celkového skóre škály PANSS byl po třech měsících zaznamenán pouze při léčbě klozapinem a olanzapinem. Souhrnem lze říci, že u nemocných, kde selhalo APG v první fázi studie, byl neúčinnějším lékem klozapin a na druhém místě olanzapin. Z hlediska nežádoucích účinků byla signifikantně častější insomnie při léčbě risperidonem (31 %) a nejméně u klozapinu (4 %), anticholinergní příznaky quetiapinu (47 %) a zvýšené slinění při podávání klozapinu (33 %). U jednoho nemocného se při léčbě klozapinem objevila agranulocytóza a u jednoho eosinofilie. Nebyl nalezen rozdíl ve vlivu na metabolické parametry nebo častost užívání antidiabetik nebo hypolipidemik (17).

Ve **větvi snášenlivosti** byla doba do přerušení léčby delší při léčbě olanzapinem (medián: 6,3 měsíce) a risperidonem (7 měsíců) než ziprasidonem (2,8 měsíce) a quetiapinem (4 měsíce). Tuto dobu znázorňuje graf 3. Olanzapin byl účinnější než ziprasidon a quetiapin, ne však než risperidon, při posouzení poklesu celkového skóre PANSS (graf 4). Ve skupině pacientů, kteří přerušili předchozí léčbu pro neúčinnost (n=184), byl olanzapin účinnější než quetiapin a ziprasidon. Risperidon byl účinnější než quetiapin. Ve skupině se špatnou snášenlivostí předchozí léčby (n = 168) nebyly nalezeny významné rozdíly mezi antipsychotiky. Nejnížší počet rehospitalizací byl zaznamenán ve skupině pacientů léčených olanzapinem (graf 5). Nijak překvapivý nebyl výskyt nežádoucích účinků. Olanzapin byl spojen s největším přírůstkem hmotnosti a zvýšením hladiny cholesterolu a triglyceridů. Risperidon a ziprasidon naopak lipidový metabolismus ovlivňovaly kladně. Risperidon zvyšoval hladinu prolaktinu. To znamenalo vyšší výskyt sexuálních nežádoucích účinků (29 %), gynekomastie a galaktorey (5 %). Nespavost byla přítomna signifikantně méně často u nemocných léčených olanzapinem (13 %) a quetiapinem (16 %) než ziprasidonem (31 %) a risperidonem (23 %). Mezi léky nebyl rozdíl ve výskytu EPS, akatie a abnormálních pohybů. Antipsychotika se nelišila ve vlivu na QTc interval na EKG ani o počtu nově zjištěných katarakt. Ziprasidon byl spojen s větším množstvím závažných nežádoucích účinků než zbylá tři ADG (15 % versus 6–11 %). Závěr fáze 2T je následující: u nemocných, kteří přerušili léčbu ADG, byly olanzapin a risperidon efektivnější než quetiapin a ziprasidon při použití měřítka doby do přerušení léčby (23).

Výsledky druhé fáze jsou konzistentní s nálezy fáze první. Výjimkou je risperidon, jehož efektivita byla ve druhé fázi poněkud vyšší. Zajímavá byla skupina pacientů, kteří přerušili léčbu ve fázi 1

Graf 3. Četnost a doba do přerušení léčby z jakékoliv příčiny a pro nesnášenlivost léku ve fázi 2T (upraveno podle 23)**Graf 4. Hodnocení psychopatologie podle posuzovací stupnice PANSS ve fázi 2T (upraveno podle 23)****Graf 5. Podíl pacientů hospitalizovaných pro zhoršení schizofrenního onemocnění ve fázi 2T (upraveno podle 23)**

z vlastního rozhodnutí. Většina z nich měla pocit nedostatečné shody s lékařem v dalším pokračování léčby a nevstoupila do druhé fáze.

Diskuze a závěry

Značná část pacientů léčbu přerušila předčasně. Tato skutečnost může upozorňovat na to, že ještě máme rezervy ve vývoji nových léků a vytváření léčebných postupů. Časté přerušení léčby mohlo vy-

plyvat také z nejistoty pacienta i lékaře, jaký lék je vlastně podáván v rámci dvojité slepé studie (23).

Průměrný věk nemocných zařazených do 1. fáze byl 41 let. Průměrná doba podání první antipsychotické medikace byla 14 let. To je v obou případech více než v řadě studií sponzorovaných farmaceutickými firmami. Mezi chronickými pacienty se jistě najdou nemocní hůře reagující na léčbu nebo částeční respondéři. Farmakorezistentní pacienti nesměli být

do studie zařazeni. Uvedená definice rezistence ale poskytuje prostor pro různé interpretace a pravděpodobně do studie vstoupili i slabí respondéři (8).

Častou námitkou je velikost dávek jednotlivých antipsychotik v této studii. Pohled na optimální dávky se v průběhu používání léku mění. Záleží na reaktivitě konkrétního pacienta nebo fázi nemoci, ve které se právě nachází. Pacienti s první epizodou schizofrenie reagují většinou na nižší dávky než dlouhodobě léčení pacienti. Ve studii CATIE byly maximální dávky risperidonu a ziprasidonu nižší, než je doporučení American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia (tabulka 1) (10). Kane (8) upozorňuje, že úplně neplatí tvrzení autorů studie o podobnosti dávek použitých ve studii s dávkami léků běžnými v klinické praxi v USA v době trvání studie. Při tomto srovnání byly dávky olanzapinu ve studii o 43 %, quetiapinu o 40 % a risperidonu o 3 % vyšší. Dávka ziprasidonu byla o 11 % nižší. V případě perfenazinu výrobce stanovil horní hranici dávky poloviční, než je maximální bezpečný limit. Někteří se domnívají, že olanzapin byl se svou modální dávkou přibližně 20 mg denně zvýhodněn (25). Můžeme spekulovat, jaký to mohlo mít vliv na efektivitu léčby a výskyt nežádoucích účinků. Nicméně dávky léků ve studii vycházely z názoru 50 odborníků na léčbu schizofrenie. Výrobci léků byli investigátory studie požádáni o vyjádření k použití vyšších dávek, než byly schváleny FDA (Food and Drug Administration). Pouze firma Eli Lilly souhlasila s vyšší dávkou svého léku (olanzapin). Ostatní výrobci se drželi více při zemi a tuto možnost nevyužili. Navíc nejsou k dispozici žádné důkazy, že při vyšších dávkách, než které byly dosud užívány, je také větší účinnost. Jedná se tedy o pouhé domněnky vycházející z dosud nepublikovaných dat (14). Méně než polovina pacientů v 1. fázi studie dostávala maximální povolenou dávku antipsychotika. Chybí informace, kolik pacientů z těch, kteří přerušili léčbu pro nedostatečnou účinnost, mělo dostatečnou dávku léku. Tyto údaje budou publikovány. Nicméně je známo, že dávky spojené s vysazením léku pro neúčinnost byly vyšší než dávky podávané při přerušení léčby pro nesnášenlivost nebo z rozhodnutí pacienta (23).

Objevují se námitky, že perfenazin byl v první fázi studie poněkud zvýhodněn oproti ostatním antipsychotikům. Nemocní s tardivními dyskinezami (TD) nemohli být randomizováni na léčbu perfenazinem. Tardivní dyskinezy jsou většinou známkou těžší formy onemocnění se zhoršenou kvalitou života a nižší reaktivitou na léčbu (1). Tito nemocní ve studii byli staršího věku, byli léčení delší dobu a často klasickými preparáty. Měli také více psychopatologie (18). Teich (25) se domnívá, že citlivost k TD může být do určité míry způsobena polymorfismem dopa-

minových D2 a D3 receptorů. Nemocní, kteří nemohli být randomizováni na perfenazin, mohou tedy tvořit geneticky odlišnou skupinu od ostatních. Hlavní řešitel Jeffrey A. Lieberman (14) vylučuje možnost ovlivnění výsledků z tohoto důvodu, neboť nemocní s TD byli v konečných analýzách vyloučeni. Skupina léčená perfenazinem byla porovnána s podobným vzorkem pacientů bez TD léčených ADG.

Ve studii byl prokázán vyšší výskyt abnormních pohybů (13–17 %) než extrapyramidových symptomů (EPS)(4–8 %) a akatie (5–9 %). Prevalence TD na začátku sledování byla 16 %. V průběhu studie se v podstatě nezměnila. Nemožnost podat nemocným s preexistujícími TD klasické antipsychotikum trochu omezuje řádně posoudit rozdíly mezi preparáty ohledně rizika vzniku EPS (8). Tito nemocní totiž mohou být ke vzniku EPS citlivější. Mohlo by to částečně vysvětlovat skutečnost, že incidence EPS mezi jednotlivými skupinami ve studii CATIE se signifikantně nelišila. Závažnost EPS ale byla vyšší u nemocných léčených perfenazinem. Incidence EPS je vcelku ve shodě s výsledky metaanalýzy Leuchta a spolupracovníků (12). Ta neukázala rozdíl mezi ADG (kromě klopazinu) a nízkopotentních APG ve výskytu EPS. CATIE nám připomíná, že extrapyramidové příznaky se mohou vyskytnout i při léčbě ADG, ale mnohem méně často než při podávání haloperidolu. Olanzapin byl častěji spojen s nárůstem hmotnosti. Nebyl to však důvod pro rychlejší přerušení léčby. Léčba olanzapinem byla spojena se signifikantním zvýšením hladiny glykovaného hemoglobinu, cholesterolu a triglyceridů ve srovnání s ostatními léky. Ve skupině léčené ziprasidonem došlo ke zlepšení těchto parametrů. Interpretace metabolických dat je komplikovanější z důvodu zařazení krevních vzorků, které nebyly odebrány nalačno, a účastí nemocných s již přítomným diabetem. Není jisté, do jaké míry změny lipidů souvisí s rozdílným vlivem antipsychotik na tělesnou hmotnost (6). Nicméně výsledky ukazují na nutnost edukace nemocných léčených antipsychotiky ohledně zdravého životního stylu a monitorace tělesné hmotnosti a metabolických parametrů. Jakým způsobem se to v naší ambulantní praxi děje? Hyperprolaktinémie se vyskytovala pouze při léčbě risperidonem. Quetiapin nejčastěji způsoboval anticholinergní nežádoucí účinky. Léky se navzájem nelišily v ovlivnění QTc intervalu na EKG.

Přibližně u 15 % nemocných nebyla při vstupu do studie změněna léčba. Byli randomizováni na stejný lék, který již užívali. Z toho pacienti léčení olanzapinem a risperidonem zůstali na této terapii významně déle než ostatní ($p = 0,007$). Přestože je častou námitkou, že uvedené dva preparáty byly ve výhodě, na konečné výsledky to nemělo vliv. Při statistickém zpracování po vyřazení těchto nemocných nebyl významný rozdíl ($p = 0,086$). Procentuální za-

Tabulka 3. Výsledky studie CATIE – shrnutí

- Z hlediska doby do přerušení léčby je olanzapin efektivnější než perfenazin, quetiapin, risperidon a ziprasidon.
- Efektivita APG perfenazinu se jeví srovnatelná s quetiapinem, risperidonem a ziprasidonem.
- U pacientů, kde selhala předchozí léčba ADG, byl neúčinnější klopazin následovaný olanzapinem.
- Potvrdila se vysoká účinnost a výsadní postavení klopazinu a zároveň nutnost monitorování tělesných parametrů při léčbě tímto preparátem.
- Olanzapin byl spojen s největším nárůstem hmotnosti a metabolickými změnami. To připomíná potřebu pravidelného monitorování tělesných parametrů a edukace stran zdravého životního stylu nemocných léčených antipsychotiky.
- Většina nemocných předčasně ukončila léčbu. Ukázala se nutnost vývoje dalších, více efektivních a lépe snášených antipsychotik.
- Studie s budoucími antipsychotiky by měly jako komparátor používat přiměřené dávky nízkoučinných („low-potency“) antipsychotik místo haloperidolu.
- Mezi antipsychotiky jsou rozdíly v účinnosti a výskytu nežádoucích účinků, které mohou být pro pacienta podstatné. Výběr antipsychotika by měl být individuální.
- Ukázala se náročnost a problémy konstrukce a provádění velkých observačních studií.

stoupení nemocných, kteří ukončili léčbu jednotlivými preparáty, zůstalo velmi podobné (15).

Zajímavý je parametr „úspěšná léčba“ („successful treatment“). Tato položka byla definována jako počet měsíců, kdy neměl pacient skóre CGI vyšší 3 nebo 4, přičemž muselo být zlepšení minimálně o 2 body proti začátku studie. Doba „úspěšné léčby“ byla signifikantně delší pro nemocné užívající olanzapin ve srovnání s quetiapinovou, risperidonovou a perfenazinovou skupinou. Tento čas byl také významně delší při léčbě risperidonem než quetiapinem (8).

Další otázkou je, zda byla dostatečně ověřena adherence k léčbě. Řešitelé udávají, že adherence byla zjišťována pomocí klinického rozhovoru, počítáním tablet a stanovením plazmatických koncentrací léků. Tato data budou zveřejněna (14). Ověření adherence k léčbě tedy proběhlo v současné době dostupnými metodami.

Často je diskutován výběr léků pro tuto studii. Perfenazin se jeví jako vhodný zástupce APG k serióznímu porovnání s ADG. Autoři předpokládali nižší výskyt EPS než u vysokopotentních léků, jako je haloperidol, a menší míru sedace než u nízkopotentního chlorpromazinu (14). Aripiprazol nemohl být do studie zařazen, neboť byl schválen FDA v listopadu 2002, tedy až po jejím začátku.

Basil a spolupracovníci (2) upozorňují, že APG se v CATIE vlastně ukázala stejně účinná jako quetiapin, risperidon a ziprasidon. Na základě tohoto poznatku bychom mohli levnější a účinná APG podávat v případech, kdy si nemůžeme dovolit dražší ADG. Musím upozornit, že analýza z oblasti „cost-effectiveness“ (nákladů na péči a léčbu) studie nebyla dosud zveřejněna. Dostupnost ADG, zvláště v rozvojových zemích, však jistě může narážet na finanční limity. Möller (20) považuje závěr studie ukazující

na podobnou efektivitu perfenazinu a ADG (kromě olanzapinu) za důsledek chybné metodiky studie.

Prospěšná byla jistě větší vstřícnost vstupních kritérií oproti většině kontrolovaných randomizovaných studií. Závislost (nebo abúzus) na alkoholu a jiných psychoaktivních látkách byla zjištěna u 25, respektive 29 % pacientů při vstupu do studie. Hypertenzí trpělo 20 % nemocných. U 11 % byl diagnostikován diabetes mellitus 1. nebo 2. typu. Není to více podobné našim nemocným než zcela zdraví a abstinující jedinci?

Druhá fáze studie přinesla ve větvi 2E vůbec první prospektivní srovnání klopazinu s novějšími antipsychotiky u pacientů s předchozí neúspěšnou léčbou. Potvrdila výjimečné postavení klopazinu. Převedení na klopazin při neúspěšné léčbě ADG se ukázalo jako efektivnější než podání jiného ADG. Studie nám také připomněla nutnost sledování tělesných parametrů vzhledem k řídkým, ale potenciálně nebezpečným nežádoucím účinkům klopazinu. Zjištěné údaje jsou dostatečně silným důkazem pro efektivitu klopazinu navzdory malým počtům pacientů v jednotlivých skupinách a navazují na předchozí studie porovnávající klopazin s APG a ADG (27). Největším omezením fáze 2E je její otevřená uspořádání. Vnímání klopazinu lékařem jako neúčinnějšího léku může způsobit bias z pohledu přerušení léčby ze strany výzkumníka. Naopak obavy ze život ohrožujících nežádoucích účinků mohou vést lékaře k vysazení léku, pokud se nedostavuje poměrně rychlý efekt. Pacienti léčení klopazinem jsou v častějším kontaktu s klinickou péčí než ostatní z důvodu častých odběrů krve. Při zaslepení klopazinové větve by však museli také ostatní nemocní docházet na časté odběry. Malý počet pacientů v této větvi také omezuje dostatečné srovnání výskytu nežádoucích účinků mezi jednotlivými skupinami (17).

Fáze 2T nepotvrdila hypotézu, že ziprasidon bude neefektivnějším antipsychotikem u nemocných netolerujících předchozí léčbu ADG. Ukázalo se pouze, že léčba ziprasidonom vede ke snížení hmotnosti a příznivým změnám lipidového metabolismu.

Zajímavá budou jistě data týkající se kognitivních funkcí. Zatím víme, že zjevný kognitivní deficit byl jednou z charakteristik souboru pacientů ve studii. Kognitivní postižení do určité míry souviselo s negativní symptomatikou, zatímco na závažnosti pozitivních příznaků bylo v podstatě nezávislé (9). Vedle dat týkajících se kognitivních funkcí budou v následujících měsících publikovány parametry nákladů na péči a léčbu, hodnocení reverzibility nežádoucích účinností a další analýzy druhé fáze CATIE. Teprve potom budeme moci výsledky studie plně využít.

Závěr

Studie CATIE ukazuje na vysokou efektivitu klopazinu a olanzapinu z pohledu doby do přerušení léčby. Výsledky nezávislé finské studie Tiihonen a spolupracovníků (26) jsou zatím přístupné na internetových stránkách British Medical Journal a v nejbližších dnech bude práce publikována v časopise. Jednalo se o prospektivní sledování více než 2000 nemocných s první atakou schizofrenie. Nejmenší riziko rehospitalizace a přerušení léčby měli pacienti léčení depotním perfenazinem, olanzapinem a klopazinem.

V recentní kanadské studii (28) měli nemocní léčení klopazinem a olanzapinem asi dvakrát větší pravděpodobnost setrvání v léčbě než pacienti na risperidonu. Výsledky doby do přerušení léčby se tedy zdají být poměrně jednotné a opakovaně se vyskytující.

Výsledky studie CATIE a co z nich vyplývá, shrnuje tabulka 3.

MUDr. Jiří Masopust

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Sokolská 500
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Literatura

- Anders M. Kritika závěrů studie CATIE aneb jak složité je zkoumat léčbu antipsychotiky. *Psychiat. pro praxi* 2006; 7: 50–52.
- Basil B, Mathews M, Adetunji B, Budur K. The CATIE Study (letter). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 555.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psych* 2003; 60: 553–564.
- Davis JM. The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 518–520.
- Fleishacker WW, Keet IP, Kahn RS. The european first episode schizophrenia trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005; 78: 147–156.
- Haddad PM, Dursun S. Selecting antipsychotics in schizophrenia: lessons from CATIE. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 332–334.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185–194.
- Kane JM. Commentary on the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 831–832.
- Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Miller DD, Canive JM, Adler LW, Marder SR, Swartz M, Rosenheck R, Perkins DO, Walker TM, Stroup TS, McEvoy JP, Lieberman JA. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (v tisku).
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2004; 161(Suppl 2): 1–56.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll CH, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003a; 160: 1209–1222.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003b; 361: 1581–1589.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Hsiao J, Severe J, Lebowitz BD. Dr. Lieberman and colleagues reply. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 555–556.
- Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM. (letter). *N Engl J Med* 2006; 354: 300.
- Libiger J. Treatment in the early stages of psychosis. In: Miller T, Mednick SA, McGlashan TH, Libiger J, Johannessen JO. Early intervention in psychotic disorders. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001; 181–195.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 600–610.
- Miller D, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chaos MH, Swartz MS, Keefe RS, Rosenheck RA, Stroup TS, Lieberman JA. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: Baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2005; 80: 33–43.
- Mohr P, Czobor P. Subject selection for the placebo- and comparator-controlled trials of neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 240–245.
- Möller HJ. Are the new antipsychotics no better than the classical neuroleptics? The problematic answer from the CATIE study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 371–372.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology. The prescriber's guide. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. 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.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 611–622.
- Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tisg 2004; 696–708.
- Teich J. The CATIE Study (letter). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 554–555.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnquist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nation-wide cohort of 2230 patients in community care after the first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Br Med J* 2006; 333 (v tisku, dostupné na <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/rapidpdf/bmj.38881.382755.2Fv1>)
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 255–262.
- Williams R, Kopala L, Malla A, Smith G, Love L, Balshaw R. Medication decisions and clinical outcomes in the Canadian national outcomes measurement study in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand* 2006; 113 (Suppl 430): 12–21.