

KRITIKA ZÁVĚRŮ STUDIE CATIE ANEB JAK SLOŽITÉ JE ZKOUMAT LÉČBU ANTIPSYCHOTIKY

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 50–52

Schizofrenie je právem považována za jedno z nejzávažnějších duševních onemocnění a dosud o mechanismech jejího vzniku existuje celá řada hypotéz. V USA trpí schizofrenií 3,2 milionů jedinců, přičemž u většiny nemocných se jedná o onemocnění chronické povahy, které se projevuje zejména halucinacemi, bludnými přesvědčeními a dezorganizací myšlení. Léčiva, která se ke zvládnutí této nemoci používají, jsou nazývána antipsychotika a není diskuze o tom, že rozdíl mezi tím, když nemocní léčbu užívají nebo jsou-li ponecháni bez terapie, je propastný. Dlouhodobé užívání léčby je prozatím jediným známým způsobem, jak onemocnění u valné většiny nemocných zvládat. Pravdou však zůstává, že podávání léků samo o sobě není dostatečné k plnému vyléčení, ale je nezbytnou součástí komplexního moderního postupu. Není také tajemstvím, že na celý léčebný proces je vynakládáno nemálo finančních prostředků a toto byl asi jeden z hlavních důvodů, který vedl americké autory ke koncipování tak velké studie, která se neomezuje pouze na schizofrenii, ale také na léčbu antipsychotiky u nemocných trpících Alzheimerovou chorobou. Současně je prováděn sběr genetického materiálu k provedení analýz v dalších fázích studie.

Téma léčby moderními, avšak dražšími antipsychotiky je předmětem častých odborných diskuzí. Opakovaně slyšíme o tom, jaké je srovnání starších a moderních farmak, o spektru nežádoucích účinků včetně ovlivnění metabolismu nebo hormonálních či kardiovaskulárním riziku, ale také o účelnosti vynaložených nákladů a o tom, zda by „nestačilo obezřetněji“ léčit staršími a levnějšími preparáty. Hledání odpovědí je samozřejmě složité a současně prospěšné, protože nás často i oklikami přivádí k novým, komplexním pohledům na toho devastující onemocnění.

Existují některá fakta, která jsou dnes považována za neměnnou součást moderního názoru na léčbu schizofrenie. Nejen akutní, ale zejména dlouhodobá léčba antipsychotiky je zcela zásadní součástí léčby a jejím hlavním účelem je zejména

snížení rizika relapsu neboli dalšího propuknutí choroby v době, kdy ještě nebylo dosaženo úplného odstranění všech příznaků. Argumentace, proč je dlouhodobá léčba nezbytná, vychází mimo jiné z poznatků, že terapie antipsychotiky snižuje riziko relapsu v této fázi o nezanedbatelných 30 % ročně. Bez této léčby 60–70 % pacientů relabuje do roka a prakticky 90 % všech relapsů neléčené choroby se objeví do dvou let (Gilbert et al., 1995; Leucht et al., 2003)! Takové relapsy, které nastávají při vysazení farmakoterapie, jsou četnější a jejich průběh bývá vážnější oproti relapsům, které se objeví při léčbě (Johnson et al., 1983). Nemocní, u kterých porucha opět propukla při přerušení léčby, bývají častěji hospitalizováni proti své vůli a také častěji páchají sebevraždy nebo násilí (Schwarz et al. 1998).

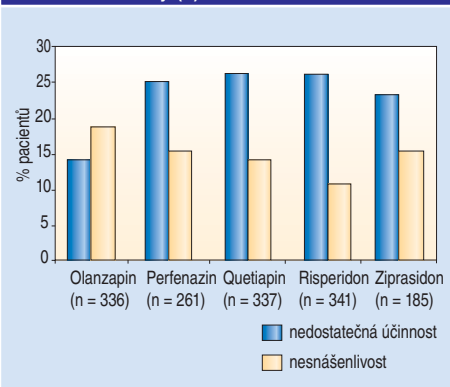
Prvním příspěvkem do prakticky prázdné mozaiky poznání přímých srovnání antipsychotik je studie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (Lieberman et al., 2005). Výzkumný tým přímo porovnal starší lék – takzvané klasické antipsychotikum (perfenazin) se čtyřmi novějšími látkami (tzv. atypickými antipsychotiky = antipsychotiky 2. generace) olanzapinem, quetiapinem, risperidonem a ziprasidonem. Prakticky poprvé v historii moderní farmakologické léčby schizofrenie se nám dostává do rukou velká klinická studie financovaná nezávislou státní institucí. Sponzorem přímého srovnání pěti typů antipsychotik je National Institute of Mental Health (NIMH). Vedoucím týmu řešitelů byl prof. Jeffrey Lieberman z Columbijské univerzity, ředitel The New York State Psychiatric Institute, a spolupracovníky ve studii CATIE byly další uznávané kapacity oboru: doktor Scott Stroup (University of North Carolina at Chapel Hill) a doktor Joseph McEvoy (Duke University), který vloni navštívil tradiční konferenci České neuropsychofarmakologické společnosti konané v Lázních Jeseník. Aktivní sledování trvalo 18 měsíců a zahrženo bylo široké spektrum nemocných, přičemž tito v řadě případů trpěli i somatickými onemocně-

ními, užívali přídatnou léčbu (povoleno bylo celé spektrum kromě dalšího antipsychotika) či měli problémy s abúzem nebo přímo závislost na psychoaktivních látkách, což zvýšilo hodnověrnost získaných dat a přiblížilo klinický výzkum reálným podmínkám.

Ze studie vyplývá, že celkem 74 % pacientů nedokončilo 18 měsíců léčby. Při pohledu na jednotlivé skupiny bylo zjištěno, že léčbu předčasně přerušilo 64 % pacientů užívajících olanzapin, 75 % perfenazin, 82 % quetiapin, 74 % risperidon a 79 % ziprasidon.

Primárním parametrem sledovaným v této studii byla efektivita antipsychotické léčby, jejíž měřítkem byl čas do přerušení léčby. Z pohledu přerušení terapie z jakéhokoliv důvodu setrvali léčení olanzapinem v terapii statisticky signifikantně nejdéle ve srovnání s quetiapinem ($P < 0,001$) a risperidonem ($P = 0,002$), ne však ve srovnání s perfenazinem ($P = 0,021$) či ziprasidonem ($P = 0,028$), neboť po statistické úpravě pro mnohočetná porovnání byly pro statistickou signifikanci nutné hodnoty $p \leq 0,017$ pro perfenazin a $p \leq 0,013$ pro ziprasidon. Zajímavý je také údaj o přerušení léčby z rozhodnutí pacienta, kde výsledky ukázaly statisticky signifikantní rozdíl ve prospěch olanzapinu v porovnání s quetiapinem ($p < 0,001$) a risperidonem ($p = 0,008$). Porovnání s perfenazinem a ziprasidonem nebylo opět po statistické úpravě pro mnohočetná porovnání signifikantní.

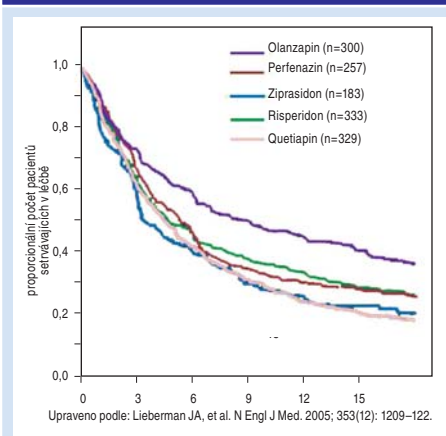
Naproti tomu procentuální zastoupení pacientů přerušujících léčbu z důvodů nežádoucích účinků je ve skupinách podobné. Léčba olanzapinem byla spojena častěji s přerušením z důvodů přírůstku tělesné hmotnosti nebo metabolických příčin, zatímco při léčbě perfenazinem vedly k vysazení extrapyramidové nežádoucí účinky (rigidita, zpomalení psychomotorického tempa, třes, svalový neklid, akatázie), a to již byli z randomizace do perfenazinové skupiny předem vyloučeni nemocní, u nichž lze předpokládat senzitivitu k indukci extrapyramidových příznaků, neboť projevovali příznaky tardivních dyskínéz.

Obrázek 1. Přerušení léčby pro neúčinnost nebo nežádoucí účinky (4)

Nemocní, kterým byl podáván olanzapin, byli nejméně hospitalizováni pro relapsy onemocnění a jak již bylo řečeno, projevovali tendenci užívat léčbu déle ve srovnání s dalšími způsoby terapie. To vše navzdory faktu, že u nich docházelo k výraznějšímu přírůstku tělesné hmotnosti a metabolickým nežádoucím účinkům. Zatímco 15–20% nemocných užívajících jinou léčbu než olanzapin bylo hospitalizováno, procentuální zastoupení hospitalizovaných léčených olanzapinem bylo 11%. Přírůstek tělesné hmotnosti činil při léčbě olanzapinem 0,97 kg za měsíc, quetiapinem a risperidonem 0,23 kg za měsíc a léčení perfenazinem a ziprasidonem svou tělesnou hmotnost snížili průměrně o 0,1 kg za měsíc léčby.

Lze konstatovat, že většina pacientů na každé léčbě přerušila léčbu předčasně. Olanzapin byl nejúčinnější z hlediska nejmenšího podílu pacientů, kteří přerušili léčbu, a účinnost perfenazinu byla obdobná jako u quetiapinu, risperidonu a ziprasidonu.

I přes snahu o důkladnost se nepodařilo vše dokonale metodologicky zvládnout. Zjednodušená interpretace výsledků může ovlivnit názor na léčbu schizofrenie tvrzením, že atypická antipsychotika jsou prakticky srovnatelná s perfenazinem. První problém vidím v samotném souboru pacientů a procesu randomizace. Více než tři čtvrtiny pacientů bylo již léčeno před

Obrázek 2. Doba do přerušení léčby z jakéhokoliv důvodu

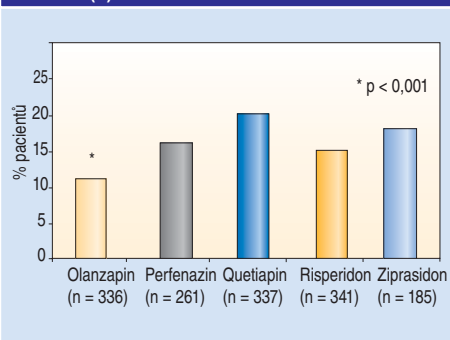
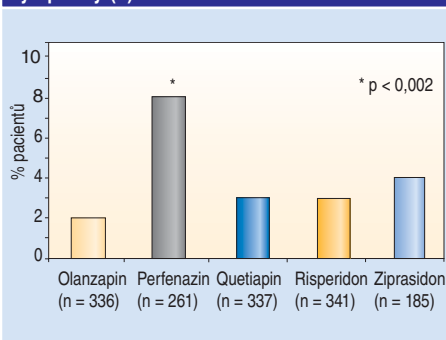
vstupem do studie a převedeno z jejich původní léčby. Dle stupnice hodnotící příznaky schizofrenie použité ve studii se jednalo o stabilizované nemocné trpící středně závažnou formou poruchy (průměrné celkové skóre PANSS se pohybovalo kolem 75). Každé převádění léčby u takových nemocných je vždy velmi rizikovým obdobím z pohledu možného relapsu. V praxi klademe zásadní důraz na individualizaci přístupu např. úpravami v dávkovacím schématu, případně pacientům v tomto období podáváme komedikaci (anxiolytika, hypnotika apod.). Dále se v jednotlivých skupinách liší počty nemocných, kteří byli randomizováni z původní léčby na léčbu shodnou. Je vcelku srozumitelné, že pacienti, kteří pokračují ve stejné léčbě, jsou méně ohroženi jak relapsem, tak nově vzniklými nežádoucími účinky. Dalším velmi závažným nedostatkem je proces randomizace z pohledu nemocných trpících extrapyramidovými příznaky. Krátká věta v metodologickém popisu studiu nás upozorňuje na to, že nemocní, kteří trpěli tardivními dyskinezami, nebyli randomizováni do skupiny léčených perfenazinem (!). Tardivní dyskinezy jsou obvykle vyvolány účinky klasických antipsychotik a jsou známkou těžší formy onemocnění, zhoršenou kvalitou života pacientů (tím i vyšší mírou psy-

chosociálního stresu) a všeobecně nižší reaktivitou na léčbu. Takový krok tedy vedl k tomu, že nezanedbatelný počet nemocných (celkem 212), kteří trpěli těmito neurologickými symptomy, byl rozřazen do skupin atypických antipsychotik a naopak tyto „složitější nemocní“ se nevyskytli ve skupině perfenazinové. Ostatně toto vše dokládá další publikovaná část studie CATIE, která se věnuje rozboru právě této skupiny pacientů. Konstatuje se zde, že tyto jedinci byli starší, trvání jejich léčby bylo delší, přičemž častěji byli léčeni klasickými antipsychotiky a současně užívali anticholinergní léčbu, a v neposlední řadě byla vyšší míra jejich psychopatologie (5). Modifikuje se tak nejen zásadní parametr účinnosti, ale také možná proto nebyla léčba perfenazinem spojena se signifikantně vyšší prevalencí extrapyramidových příznaků oproti atypickým antipsychotikům. Z uveřejněných dat se nedozvídáme, v jakém poměru byli distribuováni nemocní trpící tardivními dyskinezami mezi jednotlivé skupiny atypických antipsychotik.

Povolené dávkovací rozpětí použitých antipsychotik bylo: olanzapin 7,5–30 mg, perfenazin 8–32 mg, quetiapin 200–800 mg, risperidon 1,5–6 mg a ziprasidon 40–160 mg. Průměrné modální (nejčastěji podávané) dávky byly: olanzapin 20,1 mg, perfenazin 20,8 mg, quetiapin 543,4 mg, risperidon 3,9 mg a ziprasidon 112,8 mg. Je nutné poznamenat, že průměrné dávky ne zcela odpovídají doporučením a bezesporu lze minimálně hovořit u některých látek o nízkém dávkovacím schématu. Dalším problematickým bodem je nerespektování faktu, že u některých farmak je jejich biologická dostupnost výrazně ovlivněna příjmem potravy, na což nebyl brán ohled.

Zdrženlivé hodnocení této studie je tedy plně na místě a na kategorické změny pohledu na léčbu antipsychotiky prozatím není vhodný čas. Nicméně i přes výše uvedené výhrady studie CATIE díky svému charakteru a uspořádání poskytuje dosud chybějící data, která zdůrazňují složitost problematiky léčby schizofrenie a ukazují na nezbytnost individualizace léčby, která se odráží jak v pečlivém výběru léku, tak v jeho dávkovacím schématu a výši celkové denní dávky. Vedoucí při tomto výběru by měla být účinnost antipsychotika, samozřejmě při patřičném monitorování nežádoucích účinků a provedení doporučených opatření.

Závěrem nezbyvá než dodat, že výsledky studie CATIE potvrzují vitální důležitost dostupnosti široké palety antipsychotik 2. generace pro všechny pacienty. Jedině ta může zaručit, že každý pacient trpící schizofrenií bude mít šanci dostat pro něj tu nejvhodnější léčbu.

Obrázek 3. Hospitalizace z důvodu relapsu schizofrenie (4)**Obrázek 4. Přerušení léčby pro extrapyramidové symptomy (4)**

Literatura

1. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173–188.
2. Johnson DAW, Pastesrki JM, et al. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 339–352.
3. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll 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: 1209–1222.
4. Lieberman JA., Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
5. Miller del D, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos 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 Dec 1; 80(1): 33–43.
6. Schwarz MS, Swanson JW, Hiday VA, et al. Taking the wrong drug: the role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1998; 33(suppl 1): S75–S80.