

Ogólny przegląd wszystkich dostępnych badań, w których porównywano leki przeciwpsychotyczne (do wielu niezbyt dobrze pasuje dychotomiczny podział na badania „skuteczności/ efektywności”) wskazuje, że wszelkie korzyści terapeutyczne z leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (poza klozapiną) są niewielkie (w zestawieniu z ich odmienną ceną) i ograniczają się do amisulpridu, olanzapiny i może risperidonu; wszelkie korzyści terapeutyczne tych leków trzeba oceniać uwzględniając przy ich stosowaniu możliwość wystąpienia zaburzeń metabolicznych i/lub podwyższonego poziomu prolaktyny.

U wielu pacjentów uzyskuje się znakomite wyniki terapii bez skutków ubocznych w postaci zaburzeń metabolicznych i podwyższenia poziomu prolaktyny, jeśli podaje się tanią perfenazynę w małych dawkach [lub loksapina, czy tiotiksen]. Fakt, że takie farmaceutyki stosuje się zbyt rzadko, wynika raczej z marketingu niż dowodów empirycznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Heres S, Davis J, Maino K et al. 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: 185–94.

2. Perlis RH, Perlis JS, Wu Y et al. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1957–60.
3. Beasley CM Jr, Stauffer BL, Liu-Seifert H et al. All-cause treatment discontinuation in schizophrenia during treatment with olanzapine relative to other antipsychotics: an integrated analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 252–8.
4. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalizations due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224.
5. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W. et al. 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.
6. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 947–53.



*Postepy Psychiatrii i Neurologii* 2009; 18 (2): 120–121

## Dobre strony najnowszych badań efektywności

*The silver lining of recent effectiveness trials*

Alan F. Schatzberg

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Badania efektywności odgrywają coraz ważniejszą rolę w ocenie korzyści terapeutycznych i niepożądanych skutków ubocznych różnych porównywanych leków psychotropowych. Fleischacker i Goodwin w swoim przeglądzie przedstawiają wyniki kilku niedawnych badań lekowych, omawiając ich zalety i wady. Dowodzą, że w cyklu opracowywania leków istnieje potrzeba prowadzenia takich badań pod koniec fazy III lub w fazie IV, po zarejestrowaniu leku, lecz zgłaszają pewne istotne zastrzeżenia, podkreślając, że w plan badawczy trzeba włączać kluczowe elementy tradycyjnych randomizowanych badań klinicznych [RCTs]: randomizację i utajnienie przydziału do porównywanych grup. Wzmocniłoby to wiele najnowszych badań, bo tak naprawdę nie wiemy, czego właściwie nauczyły nas o optymalnym leczeniu. Tak się niestety stało w przypadku programu STAR\*D, w którym hospitalizowani pacjenci w fazie II sami mogli decydować o zmianie dotychczasowego leku na nowy, lub o włączeniu drugiego, wspomagającego leku [1, 2]. Chociaż obserwacje i propozycje, jakie przedstawiają Fleischacker i Goodwin są uzasadnione, może warto się na chwilę zatrzymać i zastanowić nad tym, co chcemy osiągnąć, skąd przychodzimy i do czego powinniśmy dążyć.

Tak się stało, że proces klinicznego opracowywania leków w psychiatrii w dużej mierze koncentruje się na wykazaniu skuteczności. Chodzi o uzyskanie dwóch lub więcej pozytywnych, rozstrzygających badań lekowych,

w których pokazano, że badana substancja statystycznie bardziej skutecznie niż placebo zmniejsza nasilenie określonego zaburzenia (np. dużej depresji), lub rzadziej – określonych objawów występujących w kilku zespołach (np. pobudzenia w otępieniu, depresji, itd.). Firmy farmaceutyczne na ogół przeprowadzają 4 do 8 badań, aby uzyskać przynajmniej dwa pozytywne. Dokumentacja składana do instytucji zajmujących się rejestracją leków często zawiera jedną lub więcej prób negatywnych, lecz przy wystarczającej liczbie prób pozytywnych i odpowiednim profilu skutków ubocznych, które nie są ciężkie ani niebezpieczne, preparat prawdopodobnie zostanie zarejestrowany. W programie opracowywania leku w typowym badaniu uczestniczy 1000–1500 pacjentów, którym podaje się badaną substancję. W badaniach fazy III można podawać aktywne substancje porównawcze, lecz rzadko liczba badanych bywa dostatecznie duża, by można było uzyskać moc statystyczną wystarczającą do wykazania wyższości badanej substancji nad dostępną terapią. Służą one głównie do oszacowania tzw. czułości próby, aby ocenić przyczyny tzw. nieudanego badania.

Tego rodzaju podejście do badania skuteczności jest drogą do zarejestrowania leku, lecz nie pomaga klinicyście w podjęciu decyzji, kiedy zastosować jakiś lek, zwłaszcza gdy do wyboru ma starsze, dostępne farmaceutyki, często tańsze. Stąd ów podział na skuteczność i efektywność.

Aby zaradzić temu problemowi, w ostatnich latach podjęto szereg badań efektywności. Wiele osób miało nadzieję, że pozwolą one uzyskać odpowiedź na najważniejsze pytania i uzasadnią swój koszt. Niestety, wielu autorów twierdzi, że badania te nauczyły nas niewiele ponad to, co już i tak wiedzieliśmy, i że koszt ich wykonania nie był uzasadniony. Badania te nie odpowiedziały na najważniejsze dla nas pytanie: która strategia leczenia jest najlepsza dla pacjenta z określonym zaburzeniem.

Te programy badawcze mogły być jednak użyteczne z innych powodów. Umożliwiły nam chyba po raz pierwszy przeprowadzenie badań na stosunkowo dużą skalę, co jest powszechne w leczeniu pacjentów z rakiem lub chorobami sercowo-naczyniowymi, lecz rzadkie w psychiatrii. W kilku ze wspomnianych programów rzeczywiście zgromadzono stosunkowo duże próby osób badanych. Opracowanie protokołu i przeprowadzenie badania, zbieranie i analizę danych dobrze zorganizowano i dobrze zrealizowano. Wprawdzie brak randomizacji, a niekiedy także brak zaślepienia nie pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi na wiele istotnych pytań, jednak położono podwaliny umożliwiające prowadzenie szeroko zakrojonych, prawdziwych badań porównawczych w przyszłości. Wykazano również, że można pobierać próbki DNA dla oceny genetycznych predyktorów odpowiedzi na lek.

Kilka uwag na temat tego, do czego powinniśmy dążyć. W przyszłych badaniach można będzie korzystać z tej nowej infrastruktury, lecz nadal musimy uwzględnić kluczowe właściwości schematu badania. Jak wskazują Fleischhacker i Goodwin, dla dokonania prawdziwych porównań konieczna jest randomizacja, którą trzeba rutynowo stosować w badaniach. Uwzględnienie tej zasadniczej właściwości w planie badawczym przy porównywaniu dwóch znanych aktywnych strategii leczenia powinno przyczynić się do dobrę samopoczucia zarówno pacjentów, jak i badaczy.

Określenie kryteriów kwalifikacyjnych pozwalających na włączenie do badania możliwie wielu reprezentatywnych pacjentów ma również zasadnicze znaczenie. Przydałyby się badania naukowe oraz aktywna dyskusja na temat zagrożeń i względów etycznych związanych z ponownym wystawieniem pacjenta na działanie jakiegoś środka farmakologicznego lub klasy takich środków. Istnieje tendencja do wyłączenia pacjentów z badania dlatego, że w przeszłości wystąpiło u nich niepożądane zdarzenie lub brak reakcji na jakiś preparat farmakologiczny lub klasę preparatów. Nierzadko bywa tak, że wykluczamy pacjentów, u których reakcję na lek – zwłaszcza, jeśli zdarzyło się to dawno temu – zakłóciły inne czynniki (np. współwystępujące objawy grypopodobne), lub występujące zdarzenia niepożądane nie były szczególnie ciężkie. W badaniach nad bardziej przewlekłymi chorobami zdecydowanie zbyt często mamy do czynienia z kwestią uprzedniej odpowiedzi na leczenie. Jeśli rzeczywiście włączymy takich pacjentów, być może w procesie randomizacji trzeba będzie dokonać stratyfikacji na podstawie ich pozytywnej lub negatywnej reakcji na lek.

W miarę zdobywania doświadczenia trzeba ponownie ocenić badania na dużą skalę pod kątem optymalnego schematu badawczego. Czy w ramach większych badań powinniśmy projektować badania częściowe, w których porównuje się dwa specyfiki, A z B oraz C z D? Czy powinniśmy modyfikować proces randomizacji uwzględniając

otrzymane dotychczas wyniki (np. tzw. strategię odgrywania zwyczajcy) [3]? Wszystko to może zwiększyć moc planu badawczego.

W badaniach na dużą skalę, a nawet w mniejszych badaniach prowadzonych w ramach dużych programów opracowywania leków należy rutynowo pobierać próbki DNA dla farmakogenetyki. Jest to naprawdę plusem najnowszych badań – autorzy kilku z nich już opublikowali interesujące predyktywne dane genetyczne [4–6]. Niestety, w niektórych przypadkach na początku badania, przed podaniem leku, nie pobierano próbek DNA, wobec czego utracono ważne dane dotyczące osób, które wypadły z badania, lub przypadków nietolerancji leku. Pobieranie próbek genetycznych powinno zatem stanowić rutynowy element planu badawczego, tzn. należy je pobierać u wszystkich osób badanych przed rozpoczęciem badania [7]. Tego typu dane można następnie łączyć z miarami klinicznymi, aby opracować moderatory lub predyktory odpowiedzi na lek [8]. W miarę gromadzenia danych będziemy mogli opracować kryteria do oceny użyteczności takich predyktorów w odniesieniu do doboru leków oraz określenia, kiedy zastosować je w praktyce klinicznej. Pomoże nam to sformułować coś więcej niż wnioski, że nowsze specyfiki nie dają większych korzyści niż starsze, a mianowicie zalecenie, że danego pacjenta najlepiej byłoby leczyć takim czy innym lekiem. To właśnie chcemy ostatecznie uzyskać z badań: większe korzystne efekty dla pacjenta, którego przyjmujemy w gabinecie, lub który siedzi w poczekalni. Wszyscy będziemy musieli nastawić się na bardziej zindywidualizowaną praktykę. Najnowsze badania nad efektywnością powinniśmy widzieć jako dalszy krok w ewolucji naszej specjalności klinicznej, zarówno w kategoriach badań naukowych, jak i zastosowań praktycznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine- XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2000; 354: 1231–42.
2. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243–52.
3. Krishnan KRR. Efficient trial designs to reduce placebo requirements. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 724–6.
4. Perlis RH, Purcell S, Fava M et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element building protein in the STAR\*D study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 689–97.
5. Lekman M, Laje G, Charney D et al. The FKBP5-gene in depression and treatment response – an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Cohort. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 1103–10.
6. Campbell DB, Ebert PJ, Skelly T et al. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 2–41.
7. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830–5.
8. Kraemer HC, Frank E, Kupfer DJ. Moderators of treatment outcomes: clinical, research, and policy importance. *JAMA* 2006; 296: 1286–9.