

Praca oryginalna*Original paper*

MARCIN OLAJOSSY¹, MAREK MASIĄK¹, MAREK JAREMA², JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA³,
JANUSZ RYBAKOWSKI⁴

Polscy pacjenci z I epizodem schizofrenii w badaniu EUFEST: zmiana nasilenia objawów psychopatologicznych zależnie od stosowanych leków przeciwpsychotycznych

Polish patients with I episode of schizophrenia in EUFEST study: change of the psychopathology level depending on the antipsychotic medication used

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin

² III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

³ Katedra Psychiatrii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

⁴ Klinika Psychiatrii Dorosłych, UM Poznań, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

STRESZCZENIE

U 94 pacjentów z grupy polskiej włączonych do badania EUFEST (European First Episode Trial) stosowano losowo dobrany lek: haloperidol (27), olanzapinę (26), kwetiapinę (12), amisulpryd (26), ziprasidon (3). Podobnie jak w całym badaniu EUFEST, również w grupie polskich pacjentów nie stwierdzono różnic w nasileniu objawów psychopatologicznych po roku leczenia pomiędzy chorymi leczonymi haloperidolem, a chorymi leczonymi lekami atypowymi. Po roku leczenia nasilenie objawów negatywnych schizofrenii było istotnie wyższe u chorych leczonych haloperidolem. Nie stwierdzono istotnych różnic w nasileniu objawów schizofrenii u chorych leczonych poszczególnymi lekami atypowymi.

SUMMARY

In 94 patients included to the Polish group of the EUFEST Study (European First Episode Trial), following drugs have been randomly used: haloperidol (27), olanzapine (26), amisulpride (26), quetiapin (12) and ziprazidon (3). Alike the whole EUFEST study group, Polish patients showed no differences in the severity of psychopathological symptoms after one year of antipsychotic treatment between the patients treated with haloperidol and patients treated with atypical antipsychotic agents. After one year of treatment, the level of negative symptoms was significantly higher in patients treated with haloperidol. No significant differences in the severity of psychopathological symptoms were observed between patients treated with atypical agents.

Słowa kluczowe: schizofrenia, pierwszy epizod, obraz psychopatologiczny

Key words: schizophrenia, first episode, psychopathological picture

WSTĘP

Leczenie farmakologiczne pozostaje podstawową formą terapii schizofrenii. Leczenie pierwszego epizodu tej psychozy jest bardzo ważne, wyznacza bowiem jakość remisji, wpływa na dalszą współpracę pacjenta i na jego funkcjonowanie w środowisku.

Minęło ponad 10 lat od wprowadzenia do leczenia schizofrenii leków przeciwpsychotycznych drugiej ge-

neracji (LPIIG). Nie ustaje debata nad ich skutecznością, ryzykiem powstawania objawów ubocznych, o różnicach w działaniu. Porównawcze badania nad skutecznością leków pierwszej i drugiej generacji nie prowadzą do jednoznacznych ustaleń, według przeważającej liczby doniesień skuteczność ta jest podobna, a kłozapina pozostaje złotym standardem w leczeniu schizofrenii lekoopornej (Tandon, Fleischhacker, 2005; Lewis i wsp., 2006; Mauri i wsp., 2008). Przeważają

opinie, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wpływa korzystniej na jakość życia pacjentów, ale są też badania, które pokazują, że nie ma różnic w jakości życia u chorych na schizofrenię leczonych lekami atypowymi i lekami pierwszej generacji (Kilian, Tuomi, Angermeyer, 2004).

Leki atypowe stosowane w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii powodują mniej objawów ubocznych, zwłaszcza pozapiramidowych, niż leki pierwszej generacji (Lieberman i wsp., 2006). Mimo korzystnego działania na objawy pozytywne, negatywne, poznawcze i afektywne, leki atypowe nie są wolne od wpływu na powstawanie objawów ubocznych i przy stosowaniu niektórych z nich wzrasta ryzyko powstania zespołu metabolicznego (Tarricone i wsp., 2006). Odnosi się to również do chorych z pierwszym epizodem schizofrenii (Sikich i wsp., 2008).

Praktyka kliniczna oraz przeprowadzone badania wskazują, że w pierwszym epizodzie schizofrenii można uzyskać dość szybką redukcję objawów psychopatologicznych – przy zastosowaniu leków klasycznych i atypowych – u ponad 70% chorych, ale tylko ¼ chorych spełnia kryteria pełnej remisji (Emsley i wsp., 2007). Mimo że zebrano już duży materiał z dobrze udokumentowanych badań klinicznych, to dyskusja nie jest zamknięta, a kontrowersje wokół skuteczności i tolerancji leków stosowanych w pierwszym epizodzie schizofrenii nie są rozstrzygnięte do końca. Spowodowane to jest po części zastrzeżeniami formułowanymi w stosunku do tego typu badań (Davis i wsp., 2003; Lieberman i wsp., 2005; Perkins i wsp., 2004). Odnoszą się one głównie do doboru pacjentów z uwzględnieniem płci, współchorobowości, ale także użytych klinicznych narzędzi oceny skuteczności i tolerancji leków (Cuesta i wsp., 2003; Kalisz i Cechnicki, 2001). Zastrzeżenia te dotyczą również badań porównujących skuteczność i tolerancję LPIIG z lekami z grupy leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (LPIG). Dodatkowo podnoszone są takie zagadnienia jak dawki stosowanych LPIG, długość leczenia i czas obserwacji, heterogenność grup badanych, w końcu niejednoznaczne wyniki uzyskiwane w nawet dobrze metodologicznie prowadzonych badaniach (Green i wsp., 2006; Schooler i wsp., 2005). Zaleca się ostatnio stosowanie LPIIG u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, a ci zwykle mają lepszą odpowiedź terapeutyczną niż pacjenci chroniczni. Dlatego interesujące wydało się być przeprowadzenie niezależnego, międzynarodowego, uniwersyteckiego badania nad skutecznością i tolerancją LPIIG w odniesieniu do haloperidolu u pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym z grupy schizofrenii (Kahn i wsp., 2008).

W programie EUFEST – naturalistycznym, randomizowanym, prowadzonym wielośrodkowo w 16 krajach europejskich – za zasadniczy cel badawczy wyznaczono porównanie efektu stosowania niskich dawek haloperidolu z typowymi dawkami leków z grupy LPIIG.

Ostateczne wyniki programu EUFEST są przedmiotem odrębnych opracowań (Kahn i wsp., 2008). Niniejsze doniesienie jest analizą zmian obrazu psychopatologicznego pacjentów grupy polskiej podczas stosowania poszczególnych leków. Ocenie poddano również czas i powody wyłączenia z badania, w przypadku kiedy przerywano stosowanie wybranego losowo na początku leku LOR (*loss of retention*).

Badani pacjenci i metoda

Do badania, zgodnie z zasadami ustalonymi dla całego badania EUFEST, włączano pacjentów w wieku od 18 do 40 lat z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego lub zaburzenia o postaci schizofrenii, zdiagnozowanego w oparciu o kryteria DSM – IV potwierdzone w MINI PLUS. Czas trwania objawów choroby przed włączeniem do programu nie mógł być dłuższy niż 2 lata. Okres leczenia przeciwpsychotycznego przed włączeniem nie mógł być dłuższy niż 2 tygodnie w ostatnim roku i 6 tygodni w ciągu życia. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej (decyzja KE 0254/296 /02 z dnia 21 listopada 2002 r.). Po uzyskaniu świadomej zgody 94 pacjentów na uczestnictwo w badaniu odbywał się losowy dobór leku spośród następujących:

- haloperidol (1-4 mg/d), otrzymało 27 chorych
- amisulpryd (200-800 mg/d), otrzymało 26 chorych
- olanzapina (5-20 mg/d), otrzymało 12 chorych
- kwetiapina (200-750 mg/d), otrzymało 26 chorych
- ziprasidon (40-160 mg/d), otrzymało 3 chorych

Badani pacjenci zostali zakwalifikowani do jednej z 4 grup diagnostycznych:

- schizofrenia paranoidalna – 73 osoby (78,5%)
- zaburzenie o postaci schizofrenii – 10 osób (10,8%)
- zaburzenie schizoafektywne – 8 osób (8,6%)
- schizofrenia niezróżnicowana – 3 osoby (3,2%)

W ciągu roku obserwacji w ramach dziewięciu wizyt kontrolnych badano stan somatyczny oraz następujące parametry funkcjonowania psychospołecznego:

- obecność i nasilenie objawów schizofrenii (PAN-SS, CGI, CDSS),
- poziom społecznego funkcjonowania (GAF),

- nasilenie objawów ubocznego działania leków przeciwpsychotycznych (UKU, St Hans Rating Scale for extrapyramidal symptoms),
- poziom współpracy pacjentów przy leczeniu (Hayward Scale),
- poziom jakości życia (CAN, MANSA),
- używanie substancji psychoaktywnych,
- funkcje poznawcze (RAVLT, Trailmaking A&B, Purdue Pegboard Test, Digit Symbol Coding)
- farmakogenetyka.

W czterech polskich ośrodkach akademickich włączono do badania 94 osoby (36 w Lublinie, 22 w Poznaniu, 22 w Warszawie i 14 w Łodzi).

W grupie badanej było 48 kobiet i 46 mężczyzn; 83 osoby były stanu wolnego a 11 w związkach małżeńskich. Spośród 94 pacjentów, 88 osób mieszkało z rodziną, a tylko 6 samotnie. Stosunkowo duży odsetek chorych zamieszkiwał duże aglomeracje: 38 osób (40,4%) miasta > 500 000 mieszkańców, a 24 osoby (25,5%) miasta o liczebności 100 000 – 500 000 mieszkańców. Mniejsze miasta (10 000 – 100 000) – zamieszkiwało 18 osób (19,1%), a małe miejscowości < 10 000 i wsie tylko 14 osób (14,9%).

Określono następujący profil wykształcenia badanych chorych:

- wyższe – 46 – 11/35 (48,9%),
- wyższe zawodowe – 17 – 12/5 (18,1%),
- średnie – 18 – 13/5 (19,1%),
- podstawowe – 13 (13,8%),

Wykształcenie mierzone w latach poświęconych na edukację w badanej grupie mieściło się w przedziale: 8 – 22 ze średnią 14,18 lat.

Spośród wszystkich włączonych do badania w Polsce było 41 (43,6%) osób bezrobotnych, a 53 osoby (56,4%) pozostające w zatrudnieniu (18 osób) bądź studiujące (35 osób).

Biorąc pod uwagę źródło utrzymania w grupie badanych – 18 osób utrzymywało się z zatrudnienia, 69 osób było na utrzymaniu rodziców, 5 osób otrzymywało rentę, a 6 osób zasiłek dla bezrobotnych. Profil psychopatologiczny badanych pacjentów oceniano w następujących wymiarach:

- pozytywnym
- negatywnym
- depresji
- pobudzenia
- dezorganizacji

Wyłączenie pacjenta z badania LOR następowało w wyniku małej skuteczności stosowanego leku (ocena badacza), wystąpienia nasilonych objawów ubocznych lub braku współpracy ze strony pacjenta. W sumie wyłączono z badania 17 pacjentów. Grupę

pacjentów „cenzorowanych” stanowili chorzy, u których ze wskazań klinicznych zastosowano większą dawkę leku lub dołączono w leczeniu inny lek przeciwpsychotyczny. Łącznie było 60 pacjentów „cenzorowanych” (57 z powodu dodania innego leku i 3 z powodu przekroczenia dawek zalecanych w protokole badania).

Użyto następujących metod statystycznych:

- Testu U Manna-Whitney’a,
- Testu chi-kwadrat
- Testu ANOVA

WYNIKI

Nasilenie objawów schizofrenii mierzonych skalą PANSS w chwili włączenia do badania przedstawia tabela 1. W tabeli tej uwzględniono wynik całkowity PANSS, a także wyniki w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych. Wynika z niej, że wartość średnia sumy punktacji PANSS wynosiła 92,41 punktu.

Tabela 1. Nasilenie objawów psychopatologicznych mierzonych skalą PANSS – w chwili włączenia do badania

PANSS	Zakres punktacji	Wartości średnie
Wynik całkowity	55 – 138	92,41
Objawy pozytywne	9 – 39	22,74
Objawy negatywne	15 – 18	23,44
Objawy ogólne	21 – 77	46,23

Nasilenie objawów mierzonych skalą CDSS wynosiło 0-21 punktów (średnio 5,41), a w wartości w skali GAF 20-71 (średnio 43,91).

W tabeli 2. przedstawiono porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych i stopnia poprawy u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych lekami atypowymi za pomocą skali CGI, przy czym CGI 1 oznacza nasilenie objawów a CGI 2 oznacza stopień poprawy. Wyniki te odnoszą się do poszczególnych wizyt (V1 – wizyta pierwsza, V3 – wizyta trzecia itd.). Porównania dokonano za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitney’a. Nie stwierdzono istotnych różnic w skali CGI pomiędzy stosowanymi lekami ani w zakresie nasilenia objawów, ani stopnia poprawy klinicznej. Można zatem przyjąć, że stosowanie haloperidolu w niskich dawkach jest w obserwacji rocznej u chorych z pierwszym epizodem równie skuteczne w ocenie CGI, jak stosowanie leków atypowych.

W tabeli 3. przedstawiono porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych i stopnia po-

Tabela 2. Porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych i stopnia poprawy u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych lekami atypowymi za pomocą skali CGI

	Haloperidol		Inne		Test U Manna-Whitney'a		Liczba os.bad.	
	Średnia	Odch.std	Średnia	Odch.std	Z	P	haloperidol	Inne
V1CGI1	4,96	0,65	4,78	0,73	1,01	0,314	27	67
V2CGI1	4,20	0,87	4,06	1,02	0,73	0,463	25	66
V2CGI2	2,88	0,83	2,85	0,98	0,48	0,631	25	66
V3CGI1	3,72	0,89	3,50	1,11	0,99	0,324	25	64
V3CGI2	2,68	1,07	2,45	0,97	0,80	0,422	25	64
V4CGI1	3,44	1,12	3,06	1,10	1,59	0,111	25	62
V4CGI2	2,40	1,04	2,19	0,83	0,67	0,502	25	62
V5CGI1	3,04	0,98	2,87	1,03	0,98	0,329	25	62
V5CGI2	2,16	0,69	2,08	0,87	0,66	0,508	25	62
V6CGI1	2,71	1,10	2,69	0,86	0,10	0,922	21	59
V6CGI2	2,38	1,36	1,95	0,94	1,09	0,274	21	59
V7CGI1	2,68	0,95	2,61	0,92	0,44	0,657	19	57
V7CGI2	2,00	0,94	1,89	0,82	0,37	0,710	19	57
V8CGI1	2,53	1,01	2,55	1,06	0,11	0,909	17	58
V8CGI2	1,88	0,86	2,02	1,02	-0,32	0,747	17	58
V9CGI1	2,39	0,98	2,26	1,02	0,53	0,597	18	53
V9CGI2	1,78	0,65	1,75	0,73	0,29	0,771	18	53

Tabela 3. Porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych i stopnia poprawy u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych poszczególnymi lekami atypowymi przy użyciu skali CGI

	Średnie				Test U Manna-Whitney'a, wartości z					
	haloperidol	olanzapina	kwetiapina	amisulpryd	H-O	H-Q	H-A	O-Q	O-A	Q-A
V1CGI1	4,96	4,65	4,83	4,81	1,41	0,29	0,77	-0,66	-0,70	0,22
V2CGI1	4,20	4,20	4,17	3,77	0,16	0,10	1,77	0,02	1,44	1,10
V2CGI2	2,88	2,96	3,08	2,50	-0,04	-0,41	1,56	-0,39	1,55	1,71
V3CGI1	3,72	3,64	3,58	3,20	0,48	0,37	1,69	0,08	1,21	0,89
V3CGI2	2,68	2,60	2,42	2,16	0,19	0,45	1,56	0,29	1,46	0,84
V4CGI1	3,44	2,96	3,58	2,84	1,51	-0,15	2,14*	-1,37	0,28	1,72
V4CGI2	2,40	2,26	2,42	2,00	0,19	-0,08	1,34	-0,24	1,16	1,10
V5CGI1	3,04	2,79	3,33	2,72	1,04	-0,52	1,30	-1,19	0,07	1,38
V5CGI2	2,16	2,13	2,33	1,92	0,27	0,06	1,04	-0,18	0,62	0,70
V6CGI1	2,71	2,75	3,00	2,45	-0,02	-0,79	0,80	-0,91	0,90	1,84
V6CGI2	2,38	2,04	2,08	1,77	0,52	0,26	1,69	-0,18	1,42	1,42
V7CGI1	2,68	2,74	2,58	2,48	0,10	0,28	0,76	0,05	0,39	0,45
V7CGI2	2,00	2,13	1,83	1,71	-0,25	0,22	0,77	0,47	1,01	0,49
V8CGI1	2,53	2,78	2,50	2,32	-0,38	0,09	0,67	0,42	1,00	0,50
V8CGI2	1,88	2,13	2,08	1,91	-0,44	-0,18	-0,31	0,10	0,20	-0,18
V9CGI1	2,39	2,45	2,27	2,05	0,00	0,36	1,01	0,33	0,94	0,46
V9CGI2	1,78	1,90	1,64	1,67	-0,12	0,54	0,45	0,62	0,53	-0,20

* p < 0,05

prawy na poszczególnych wizytach (V1 – V9) u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych poszczególnymi lekami atypowymi przy użyciu skali CGI. W opracowaniu statystycznym przedstawiono zestawienie par poszczególnych leków, w odniesieniu do średnich wartości CGI: haloperidol – olanzapina (H-O), haloperidol – kwetiapina (H-Q), haloperidol – amisulpryd (H-A), olanzapina – kwetiapina (O-Q), olanzapina – amisulpryd (O-A), kwetiapina – amisulpryd (Q-A).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy stosowanymi lekami w ocenie za pomocą skali CGI.

W tabeli 4. przedstawiono porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych lekami atypowymi za pomocą skali PANSS. W tabeli uwzględniono wyniki uzyskane na poszczególnych wizytach (V1 – V9) w odniesieniu do wyniku całkowitego skali (TOT), podskali objawów pozytywnych (POS), podskali objawów negatywnych (NEG) i ogólnych (GEN). Nie stwierdzono różnic w zakresie nasilenia

objawów mierzonych sumą punktów skali PANSS pomiędzy grupą chorych leczonych haloperidolem, a grupą otrzymującą leki atypowe traktowaną jako całość. Nie było też różnic w zakresie podskali objawów pozytywnych. W tabeli tej zawarto również liczbę osób leczonych haloperidolem oraz liczbę chorych przyjmujących leki atypowe. Natomiast stwierdzono podczas ostatniej wizyty (V9), że nasilenie objawów negatywnych u pacjentów leczonych haloperidolem jest istotnie wyższe niż u chorych leczonych lekami atypowymi.

W tabeli 5. przedstawiono porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych poszczególnymi lekami atypowymi przy użyciu skali PANSS. W tabeli uwzględniono wyniki uzyskane na poszczególnych wizytach (V1 – V9) w odniesieniu do wyniku całkowitego skali (TOT), podskali objawów pozytywnych (POS), podskali objawów negatywnych (NEG) i ogólnych (GEN). Nie stwierdzono różnic w zakresie sumy punktów PANSS, ani podskali obja-

Tabela 4. Porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych lekami atypowymi za pomocą skali PANSS

	Haloperidol		Inne		Test t			Liczba os.bad.	
	Średnia	Odch.std	Średnia	Odch.std	t	Df	p	Haloperidol	Inne
V1PAPOS	22,70	5,50	22,76	5,89	-0,04	92	0,965	27	67
V1PANEG	23,37	5,50	23,46	4,67	-0,08	92	0,935	27	67
V1PAGEN	48,19	7,86	45,45	9,22	1,36	92	0,178	27	67
V1PATOT	94,26	16,72	91,67	16,74	0,68	92	0,499	27	67
V3PAPOS	15,56	4,86	15,22	5,77	0,26	87	0,794	25	64
V3PANEG	20,12	5,06	18,95	4,88	1,00	87	0,318	25	64
V3PAGEN	37,80	8,44	34,81	9,59	1,36	87	0,176	25	64
V3PATOT	73,48	16,26	68,98	18,82	1,05	87	0,297	25	64
V6PAPOS	12,05	2,80	11,59	3,44	0,54	78	0,588	21	59
V6PANEG	18,19	5,27	16,54	4,49	1,38	78	0,172	21	59
V6PAGEN	32,95↑	5,71	29,12	7,54	2,12	78	0,037*	21	59
V6PATOT	63,19	11,20	57,25	14,28	1,72	78	0,089	21	59
V7PAPOS	11,06	3,06	11,56	4,54	-0,44	73	0,661	18	57
V7PANEG	17,72	3,69	15,88	4,71	1,52	73	0,133	18	57
V7PAGEN	29,89	5,53	28,40	7,69	0,76	73	0,450	18	57
V7PATOT	58,67	9,34	55,84	15,47	0,94	48	0,352	18	57
V8PAPOS	10,00	2,69	11,33	4,60	-1,49	46	0,142	17	58
V8PANEG	17,82	5,09	15,38	5,59	1,62	73	0,110	17	58
V8PAGEN	29,29	5,97	27,95	8,27	0,62	73	0,535	17	58
V8PATOT	57,12	11,86	54,66	16,81	0,56	73	0,575	17	58
V9PAPOS	9,94	2,58	10,26	4,12	-0,38	48	0,702	18	53
V9PANEG	17,22↑	5,61	14,23	4,99	2,13	69	0,036*	18	53
V9PAGEN	28,28	6,45	25,34	6,79	1,61	69	0,113	18	53
V9PATOT	55,44	13,55	49,83	14,14	1,47	69	0,146	18	53

Tabela 5. Porównanie zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych u chorych leczonych haloperidolem i chorych leczonych poszczególnymi lekami atypowymi przy użyciu skali PANSS

		Lek				1-ANOVA	
		halo-peridol	olanzapina	kwetiapina	amisulpryd	F	P
V1PAPOS	Średnie	22,70	23,19	21,42	22,42	0,27	0,848
	Odch.std	5,50	6,78	6,67	4,44		
V1PANEG	Średnie	23,37	23,62	24,25	23,54	0,09	0,965
	Odch.std	5,50	5,00	3,57	4,77		
V1PAGEN	Średnie	48,19	46,23	42,92	45,65	1,00	0,399
	Odch.std	7,86	11,24	7,83	8,13		
V1PATOT	Średnie	94,26	93,04	88,58	91,62	0,34	0,798
	Odch.std	16,72	19,56	14,73	15,65		
V3PAPOS	Średnie	15,56	15,08	15,42	14,84	0,08	0,971
	Odch.std	4,86	5,74	6,46	5,68		
V3PANEG	Średnie	20,12	19,80	19,25	18,24	0,70	0,557
	Odch.std	5,06	4,84	4,88	4,92		
V3PAGEN	Średnie	37,80	36,76	33,25	33,56	1,23	0,304
	Odch.std	8,44	10,80	10,08	8,36		
V3PATOT	Średnie	73,48	71,64	67,92	66,64	0,69	0,563
	Odch.std	16,26	20,23	20,04	17,86		
V6PAPOS	Średnie	12,05	12,00	10,58	11,64	0,60	0,618
	Odch.std	2,80	4,13	1,93	3,35		
V6PANEG	Średnie	18,19	17,54	16,08	15,59	1,35	0,265
	Odch.std	5,27	5,44	3,55	3,78		
V6PAGEN	Średnie	32,95	30,67	26,75	28,55	2,41	0,074
	Odch.std	5,71	8,62	6,18	6,97		
V6PATOT	Średnie	63,19	60,21	53,42	55,77	1,81	0,153
	Odch.std	11,20	16,81	10,25	13,24		
V7PAPOS	Średnie	11,06	12,26	10,33	11,52	0,60	0,618
	Odch.std	3,06	5,68	2,61	4,13		
V7PANEG	Średnie	17,72	15,96	16,17	15,52	0,83	0,483
	Odch.std	3,69	5,67	4,32	4,01		
V7PAGEN	Średnie	29,89	28,70	27,08	28,71	0,35	0,790
	Odch.std	5,53	9,19	5,81	7,23		
V7PATOT	Średnie	58,67	56,91	53,58	55,76	0,32	0,812
	Odch.std	9,34	19,05	10,34	14,38		
V8PAPOS	Średnie	10,00	11,83	10,25	11,23	0,73	0,535
	Odch.std	2,69	5,36	4,85	3,66		
V8PANEG	Średnie	17,82	15,87	16,67	13,95	1,70	0,175
	Odch.std	5,09	6,03	7,01	4,06		
V8PAGEN	Średnie	29,29	28,04	26,58	28,32	0,28	0,841
	Odch.std	5,97	8,27	9,38	8,07		
V8PATOT	Średnie	57,12	55,74	53,50	53,50	0,21	0,887
	Odch.std	11,86	17,75	19,82	14,75		
V9PAPOS	Średnie	9,94	10,75	8,91	10,43	0,60	0,616
	Odch.std	2,58	5,65	1,97	3,25		
V9PANEG	Średnie	17,22	14,80	14,64	13,14	2,05	0,116
	Odch.std	5,61	5,14	5,05	4,79		
V9PAGEN	Średnie	28,28	25,65	23,82	25,33	1,17	0,328
	Odch.std	6,45	7,48	5,95	6,47		
V9PATOT	Średnie	55,44	51,20	47,36	48,90	1,00	0,397
	Odch.std	13,55	16,73	10,01	13,39		

wów pozytywnych, negatywnych i ogólnych pomiędzy stosowanymi lekami.

Część chorych przerwała wcześniej leczenie (tabela 6.): w grupie leczonej haloperidolem było to 17 chorych (63%), a w grupach leczonych lekami atypowymi – 25%.

Tabela 6. Porównanie chorych leczonych haloperidolem z chorymi leczonymi lekami atypowymi pod względem wcześniejszego wyłączenia lub dodania leku

	LEKI		Wiersz
	Haloperidol	Inne	Razem
Dodanie leku	10	50	60
%	37,04%	74,63%	
Wczesne wyłączenie	17	17	34
%	62,96%	25,37%	
Razem	27	67	94

Chi-kwadrat = 11,78, df=1, p<0,001

Odchylenie od protokołu badania, polegające na dodaniu dodatkowych leków psychotropowych lub zmianie przyjętej i zalecanej dawki, nastąpiło u 37% pacjentów leczonych haloperidolem i u 75% przyjmujących leki atypowe. Łącznie dotyczyło to 60 pacjentów (10 leczonych haloperidolem i 50 leczonych lekami atypowymi). Ilustruje to tabela 7.

Tabela 7. Porównanie stosowanych leków między sobą pod względem wcześniejszego wyłączenia lub dodania leku

	Lek				Wiersz
	haloperidol	olanzapina	kewtiapina	amisulpryd	Razem
Dodanie leku	10	20	8	19	57
%	37,04%	76,92%	66,67%	73,08%	
Wczesne wyłączenie	17	6	4	7	34
%	62,96%	23,08%	33,33%	26,92%	
Razem	27	26	12	26	91

Chi-kwadrat = 11,12, df=3, p<0,05

Porównanie pomiędzy sobą różnych leków stosowanych w zakresie LOR i dołączenia innego leku nie wykazało różnic pomiędzy stosowanymi lekami atypowymi (Chi-kwadrat = 0,45, df=2, p=0,800), natomiast wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie wczesnego wyłączenia pomiędzy chorymi otrzymującymi haloperidol a pacjentami przyjmującymi leki atypowe (zob. tabela 6. i 7.).

W tabeli 8 przedstawiono porównanie przyczyn wczesnego wyłączenia z leczenia. U 12 chorych przyjmujących haloperidol za przyczynę wyłączenia uznano małą skuteczność stosowanego leczenia, co stanowiło 70% przyczyn wyłączenia w tej grupie.

Tabela 8. Porównanie powodów wcześniejszego wycofania leku

Powód	Lek		Wiersz
	Haloperidol	Inne	Razem
Mała skuteczność	12	8	20
%	70,59%	47,06%	
Objawy uboczne	2	6	8
%	11,76%	35,29%	
Brak współpracy	3	3	6
%	17,65%	17,65%	
Razem	17	17	34

Chi-kwadrat = 2,80, df=2, p<0,247

DYSKUSJA

Analiza wyników leczenia pierwszego epizodu schizofrenii w grupie polskich pacjentów uczestniczących w badaniu EUFEST wykazała, że pacjenci otrzymujący niskie dawki haloperidolu w pierwszych 12 miesiącach choroby znacząco częściej przerywali leczenie w stosunku do pacjentów otrzymujących leki atypowe, mimo że nasilenie objawów schizofrenii nie różnicowało istotnie tych grup chorych. To spostrzeżenie jest zgodne z opublikowanymi wynikami dotyczącymi całego badania EUFEST. W grupie polskich pacjentów wyłączenie (tj. przerwanie leczenia haloperidolem) nastąpiło u 63% chorych, a w całym badaniu EUFEST u 72% badanych. Dość ważnym spostrzeżeniem wynikającym z analizy grupy polskich pacjentów jest to, iż mimo istotnie wyższego odsetka wyłączeń pacjentów leczonych haloperidolem w stosunku do chorych przyjmujących leki atypowe, stopień poprawy klinicznej po roku leczenia w obu grupach był podobny. Nie wykazano różnic w zakresie skali CGI, sumy punktów w skali PANSS, podskali objawów pozytywnych, ogólnych PANSS po roku leczenia między chorymi leczonymi haloperidolem a pacjentami otrzymującymi leki atypowe. Jedynie w podskali objawów negatywnych pacjenci otrzymujący leki atypowe po roku leczenia uzyskali lepsze wyniki. Przy opracowaniu wyników całego badania EUFEST nie analizowano wpływu poszczególnych leków na podskale skali PANSS. W badaniu polskiej grupy pacjentów wykazano słabszy wpływ haloperidolu

w stosunku do leków atypowych na objawy negatywne – po roku leczenia. Przy ocenie powodów wyłączenia w grupie chorych leczonych haloperidolem aż w 70% podawano niską skuteczność kliniczną. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w całej grupie EUFEST, w której wyłączenie z powodu niskiej skuteczności wystąpiło u 48% pacjentów otrzymujących haloperidol. Odsetek wyłączeń w całym badaniu EUFEST, jak i w grupie pacjentów polskich, jest wysoki i znacznie przekracza wyłączenia pacjentów otrzymujących haloperidol porównywany z lekami atypowymi w ramach zaślepionych badań kontrolowanych. Jeżeli chodzi o wyłączenia z powodu braku współpracy – to w grupie pacjentów polskich, podobnie jak w całym badaniu EUFEST, nie wykazaliśmy istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi haloperidolem, a pacjentami leczonymi lekami atypowymi.

Pacjentów polskich leczonych lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji znacząco częściej, w stosunku do pacjentów leczonych haloperidolem, kwalifikowano do tzw. grupy „cenzorowanej”. Oznacza to, że częściej stosowano u nich leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji w połączeniu z innymi lekami lub przekraczano ustaloną dawkę, niż decydowano się na przerwanie leczenia. Wynikać to mogło z faktu, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji były lepiej tolerowane, a dołączenie innego leku podyktowane było chęcią potencjalizacji działania lub uzupełnienia profilu klinicznego.

Uzyskane wyniki mogą stanowić implikacje do dyskusji nad badaniami farmakoklinicznymi leków w psychiatrii. W analizie wyników całej grupy pacjentów EUFEST za pomocą skal CGI i GAF porównywanie skuteczności poszczególnych leków wykazało pewną przewagę amisulprydu nad kwetiapiną i haloperidolem. W naszej analizie takich różnic nie stwierdzono. Wynikać to może z liczebności analizowanych grup, uzyskane przez nas wyniki dawały mniejsze efekty cząstkowe, a ocena większej grupy chorych przy analizie całego międzynarodowego badania pozwoliła na uchwycenie różnic. Można zatem stwierdzić, że główne wnioski z badania EUFEST są podobne do tych, jakie wynikają z analizy grupy polskich pacjentów, którzy stanowili 1/5 wszystkich chorych. Natomiast dla uchwycenia niewielkich różnic pomiędzy lekami przydatna jest ocena całej grupy chorych uczestniczących w tym międzynarodowym badaniu.

WNIOSKI

1. W ciągu roku leczenia pierwszego epizodu schizofrenii liczba wyłączeń z leczenia u pacjentów przyjmujących haloperidol trzykrotnie przewyższa li-

czę chorych otrzymujących atypowe leki przeciwpsychotyczne.

2. Główną przyczyną wyłączenia pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych haloperidolem była niska skuteczność leczenia.

3. Nasilenie objawów negatywnych po pierwszym roku leczenia było wyższe u pacjentów otrzymujących haloperidol niż u chorych leczonych lekami atypowymi.

PIŚMIENICTWO

1. Cuesta MJ, Peralta, Gil P, Artamendi M. Psychopathological dimension in first-episode psychosis. From the trunk to branches and levels. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 2: 73-79.
2. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysed of efficacy of second-generation antipsychotic. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-564.
3. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Early Psychosis Global Working Group: Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007; 9(1-3): 129-39.
4. Green A, Lieberman JA, Hamer RM et al. Olanzapine and haloperidol in first- episode psychosis: two-years data. *Schizophr Res* 2006; 86: 234- 243.
5. Kalisz A, Cechnicki A. Różnice w czynnikach rokowniczych pomiędzy mężczyznami i kobietami hospitalizowanymi po raz pierwszy z rozpoznaniem schizofrenii. *Psychiatr Pol* 2001; 31: 951-963.
6. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderis S, Libiger J, Hummer M, Dolfus S, Lopez- Ibor JJ, Hornov LG, Peuskens J, Lindfors N, Reicher-Rossler A, Grobbee DE for the EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet* 2008; 3(1): 1085-1097.
7. Kilian R, Dietrich S, Toumi M, Angermeyer MC. Quality of life in persons with schizophrenia in out-patient treatment with first- or second-generation antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(2):108-18.
8. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4): 715-23.
9. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(5): 995-1003.
10. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med*, 2005; 353: 1209- 1223.
11. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2008; 99(1-3): 7-12. Epub. 2007 Dec 4.
12. Perkins D, Lieberman J, Gu HY, Tohen M, Mc Evoy J, Green A, Zipursky R, Strakowski S, Shrama T, Kahn R, Gur R, Tollefson G. HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic response in patients with first episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 18-24.
13. 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- 953.

14. Sikich L, Frazier JA, Mc Clellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delporto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165(11): 1420-31.
15. Tandon R, Fleischhacker WW. Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment. *Schizophr Res* 2005; 15: 79(2-3): 145-55.
16. Tarricone I, Casoria M, Gozzi BF, Grieco D, Menchetti M, Serretti A, Ujkaj M, Pastorelli F, Berardi D. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a Community Mental Health Centre. *BMC Psychiatry* 2006; 16: 6-11.

Adres korespondencyjny:

Marcin Olajossy

Klinika Psychiatrii UM Lublin

ul. Głuska 1

20-439 Lublin

tel. (081) 74 409 67

e-mail: olajossy@o2.pl
