

GRUDZIEŃ 2000

Przydatność i zastosowanie
leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji
Opinia ekspertów

Opracowanie:

Zespół Tematyczny Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego

Prof. Norman Sartorius, Przewodniczący

Dr W. Wolfgang Fleischhacker

Dr Annette Gjerris

Dr Ursula Kern

Prof. Martin Knapp

Dr Brian E. Leonard

Dr Jeffrey A. Lieberman

Prof. Juan J. Lopez-Ibor

Mr. Bas van Raay

Mrs. Esther Twomey

Tłumaczenie:

Dorota Taflńska, Tomasz Taflński

SPIS TREŚCI

Przedmowa	151
1. Wprowadzenie	153
2. Przydatność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji	158
2.1. Kontekst historyczny	158
2.2. Właściwości farmakologiczne leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji ..	159
2.3. Profil ryzyka i korzyści leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji	160
2.4. Bezpieczeństwo i skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji ..	169
2.5. Perspektywy rozwoju nowych leków przeciwpsychotycznych	175
3. Kontekst stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji: możliwości i ograniczenia	178
3.1. Koszty oraz relacja koszty – skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji	180
3.2. Jakość opieki psychiatrycznej i zapewnienie jej odpowiedniego poziomu	187
3.3. Wpływ kryteriów licencyjnych na dostępność nowoczesnych leków przeciwpsy- chotycznych	189
3.4. Rozwój współpracy z innymi organizacjami, mającymi istotne znaczenie w leczeniu osób z zaburzeniami psychicznymi	190
4. Wnioski i zalecenia	192
Piśmiennictwo	197
Podziękowania	
Dodatki	
Dodatek 1. Członkowie Zespołu Tematycznego	209
Dodatek 2. Lista ekspertów zaproszonych do skomentowania wersji roboczej Opinii	210
Dodatek 3. Lista organizacji konsultujących	213
Dodatek 4. Lista spotkań lokalnych oraz raportów z tych spotkań	216
Dodatek 5. Aspekty prawne	217
Dodatek 6. Charakterystyka farmakologiczna leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji obecnie zarejestrowanych oraz znajdujących się w fazie badań	221
Dodatek 7. Wykaz ważniejszych opracowań wytycznych dotyczących leczenia schi- zofrenii i stanów psychotycznych z lat 1991–2001, które wykorzystano w opracowaniu tekstu	229

Przedmowa

Niniejszy suplement do *Current Opinion in Psychiatry* zawiera przegląd piśmiennictwa na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Pojawia się tu również dyskusja dotycząca wskazań klinicznych do zastosowania tych leków w leczeniu zaburzeń psychicznych, a także rekomendacji do ich stosowania, opracowanych przez członków Zespołu Tematycznego Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego, autorów poniższego opracowania.

Zespół Tematyczny, składający się z 10 osób, otrzymał zaproszenie do współpracy od Komitetu Wykonawczego Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego. Pracę rozpoczęto od konsultacji z gronem ekspertów reprezentujących różne organizacje – rządowe oraz pozarządowe, skupiające profesjonalistów w dziedzinie zdrowia psychicznego, a także przedstawicieli towarzystw psychiatrycznych z różnych krajów. Szczególną rolę odgrywała współpraca ze Światową Organizacją Zdrowia. Pierwsza wersja opracowania została ponownie poddana ocenie ekspertów. Zapoznali się z nią również przedstawiciele organizacji zainteresowanych treścią dokumentu oraz posiadających pewną wiedzę na ten temat, np. stowarzyszeń pacjentów i ich rodzin. Pełna lista organizacji została zamieszczona w Dodatku 3. Uwagi uzyskane w trakcie konsultacji posłużyły do przygotowania drugiej wersji dokumentu. Ta ponownie stała się przedmiotem dyskusji, której uczestnikami byli tym razem przedstawiciele towarzystw członkowskich Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego (Dodatek 2). Proces przygotowywania dokumentu oraz kluczowe aspekty tego procesu, były przedstawiane i omawiane podczas wielu spotkań naukowych. W związku z tym ostateczna wersja dokumentu odzwierciedla nie tylko obecny stan wiedzy na temat zastosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, ale także punkty widzenia różnych grup i osób zaangażowanych w problematykę poruszoną przez Zespół Tematyczny.

Zespół Tematyczny otrzymał liczne komentarze i uwagi. Dzięki niektórym z nich zwrócono uwagę na te publikacje, które nie były często cytowane w literaturze, dzięki innym uzyskano więcej informacji na temat praktycznych doświadczeń wynikających ze stosowania leków drugiej generacji, a także czynników wpływających na proces leczenia zaburzeń psychicznych w różnych środowiskach społecznych oraz kulturach. Przesyłano również uwagi dotyczące struktury dokumentu oraz stylu prezentacji. Zespół Tematyczny dokonał wnikliwej analizy nadesłanych uwag i komentarzy. Dołożono starań, by przedstawione wnioski oparte były na wynikach dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, opublikowanych w recenzowanych periodykach naukowych. Wprowadzenie zawiera opis metodologii przyjętej przy analizie piśmiennictwa oraz wyjaśnienie powodów, dla których zdecydowano się na zastosowanie terminu „lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji”. Opisano również proces konsultacji ostatecznej wersji dokumentu oraz podkreślono rolę firm farmaceutycznych w przygotowaniu spotkań ekspertów i innych działań organizacyjnych, przy zachowaniu zasad pełnej niezależności Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego w przygotowaniu tekstu. Odniesiono

się także do procesu konsultacji przeprowadzanych z przedstawicielami narodowych towarzystw psychiatrycznych.

Dyskusje te stanowią istotny element procesu przygotowań prowadzących do powstania ostatecznej wersji dokumentu, odróżniając jednocześnie niniejsze opracowanie od innych opracowań przygotowanych przez gremia międzynarodowych ekspertów w dziedzinie zdrowia psychicznego. Wnioski z dyskusji, przeprowadzonych do momentu publikacji opracowania w grudniu 2000, zawarto w Dodatku 4. Kolejne spotkania zaplanowano na 2001 i 2002 rok. Spotkania na szczeblu lokalnym organizowane przez narodowe towarzystwa psychiatryczne oraz zaangażowane w problematykę inne stowarzyszenia psychiatryczne, stowarzyszenia pacjentów i ich rodzin, agendy rządowe, przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego oraz środków masowego przekazu. W niektórych przypadkach narodowe towarzystwa psychiatryczne dostrzegały konieczność przeprowadzenia więcej niż jednego spotkania. Uczestniczyli w nich głównie lekarze psychiatry oraz farmakolodzy, których zadaniem był przegląd danych z badań klinicznych oraz przedklinicznych, ale również zebranie szerszego grona uczestników przekazujących uwagi na temat całości opracowania, którego pełen tekst otrzymywali przed każdym spotkaniem. W niektórych sytuacjach dokument musiał być przetłumaczony na języki narodowe (oryginał powstał w języku angielskim i jak do tej pory powstały przekłady w języku chińskim, czeskim, estońskim, niemieckim, japońskim, koreańskim oraz hiszpańskim), choć niekiedy wykorzystywano wersję oryginalną. Celem dyskusji na poziomie lokalnym był krytyczny przegląd opracowania, uwzględniający: (1) ocenę kompletności opracowania (szczególnie w zakresie wykorzystania wyników badań klinicznych przeprowadzonych w danym kraju), (2) ocenę formy prezentacji, która ułatwić ma jego wykorzystanie i pełne zrozumienie, (3) komentarz na temat wykorzystania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w danym kraju, (4) rekomendacje dotyczące planowanych działań edukacyjnych w danym kraju (np. przygotowanie materiałów szkoleniowych), (5) przekazanie Światowemu Towarzystwu Psychiatrycznemu sugestii dotyczących działań zmierzających do poprawy jakości opieki psychiatrycznej oraz leczenia.

Materiały pochodzące z raportów powstałych w trakcie spotkań towarzystw psychiatrycznych na szczeblu lokalnym, a także wyniki najnowszych badań (opublikowanych w okresie między zakończeniem prac nad obecną wersją dokumentu w grudniu 2000 i prezentacją materiałów edukacyjnych towarzystwom członkowskim przygotowanych na Walne Zgromadzenie Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego w 2002), zostaną wykorzystane w kolejnej wersji niniejszego dokumentu. Nowe opracowanie zostanie wykorzystane w przygotowaniu ostatecznej wersji Opinii Ekspertów (*Consensus Document*), która zostanie rozpowszechniona wśród towarzystw członkowskich Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego, a następnie przedstawiona Walnemu Zgromadzeniu Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego do oceny oraz ratyfikacji w sierpniu 2002.

Prof. Juan José López-Ibor

Przewodniczący Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego

1. WPROWADZENIE

Jednym ze statutowych zadań Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego (*World Psychiatric Association* – WPA) jest publikowanie opinii ekspertów na temat zasad postępowania w praktyce klinicznej oraz poprawie jakości psychiatrycznej opieki zdrowotnej. Wybór przedmiotu, który stanie się tematem analizy, dokonywany jest przez przedstawicieli WPA na podstawie zróżnicowanych kryteriów. Opinie ekspertów na temat postępowania w sytuacjach klinicznych, które mogą stać się przedmiotem zainteresowania w wielu krajach, mają pierwszeństwo przed tymi, które zainteresować mogą jedynie kilka krajów. Ważniejsze są zagadnienia, bezpośrednio dotyczące leczenia wielu różnych chorób psychicznych oraz opieki medycznej dużych populacji pacjentów. Uważa się przy tym, że mniejsze znaczenie ma tworzenie opinii ekspertów na temat pojedynczych jednostek chorobowych lub niewielkich grup pacjentów. Opinia Ekspertów poświęcona leczeniu określonej choroby jest uważana za bardziej priorytetową, jeśli prawdopodobne jest, że jej zastosowanie wpłynie bezpośrednio na jakość życia osób leczonych z powodu tej choroby oraz ich rodzin. Ponadto więcej uwagi skupiają te obszary zainteresowania, w których ważne jest szybkie dostarczenie nowych informacji osobom podejmującym kluczowe decyzje w zakresie psychiatrycznej opieki zdrowotnej, a także osobom cierpiącym na zaburzenia psychiczne. Na drugim miejscu znajduje się przekazywanie informacji na temat postępów w teorii i praktyce klinicznej w dziedzinie interesujących jedynie profesjonalistów.

Zastosowanie oraz przydatność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji to sprawy budzące szczególne zainteresowanie. Włączenie tych leków do istniejących standardów leczenia schizofrenii (ostatnio również innych zaburzeń psychiatrycznych), zmieniło dotychczasową praktykę kliniczną w wielu krajach. Otworzyło bowiem nowe możliwości leczenia, ale przyniosło również szereg pytań o praktyczny oraz etyczny wymiar ich stosowania. Uznanie potencjału terapeutycznego tych leków towarzyszy rosnącej świadomości brzemienia, jakim są choroby psychiczne dla rządów oraz społeczeństw – niezależnie od ich statusu ekonomicznego. Pragnienie jak najbardziej optymalnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji zaowocowało powstaniem licznych zbiorów zasad i wskazówek tworzonych przez grupy ekspertów, narodowe towarzystwa psychiatryczne oraz inne profesjonalne zgromadzenia. Różne jednak były losy tych dokumentów. Niektóre powstawały bez uwzględnienia istniejących już zbiorów standardów postępowania i bez konsultacji z innymi grupami zaangażowanymi w proces leczenia. Niektóre z tych zasad powstawały w oparciu o wyniki badań, niektóre natomiast wyrażały jedynie opinię pewnej grupy ekspertów. Trudno było w ten sposób osiągnąć wzajemną zgodność, co mogło prowadzić do dezorientacji w kwestii przydatności i właściwego zastosowania określonych leków,

a także ewentualnych oszczędności związanych z ich zastosowaniem. Ponadto, pomimo powszechnej dostępności leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji oraz rekomendacji do ich stosowania znajdujących się w większości opublikowanych dokumentów, ich rozpowszechnienie było i jest wciąż zbyt małe. Szacuje się, że proporcjonalnie wynosi ono od 9% we Francji do 37% w Hiszpanii: podobne dane znajdziemy prawdopodobnie także w przypadku pozostałych krajów Wspólnoty Europejskiej. W krajach Europy Wschodniej szacunkowe dane na temat rozpowszechniania leków drugiej generacji są znacznie niższe. Podobna sytuacja panuje też w krajach rozwijających się. Mimo iż istnieją dowody na to, że leki te są przydatne we współczesnym leczeniu psychiatrycznym, to nie ma jak dotąd jednolitej opinii na temat przydatności oraz różnych aspektów ich zastosowania w praktyce klinicznej. Wciąż jeszcze trwają intensywne debaty i ścierają się sprzeczne opinie na temat rzeczywistej wartości nowych leków, a także relacji pomiędzy kosztami leczenia oraz jego efektywnością.

Wszystko to sprawia, że władze WPA podjęły decyzję o opracowaniu analizy obecnej sytuacji, w której zostaną zawarte informacje o perspektywach zastosowania nowych leków oraz opinie wszystkich zainteresowanych stron, to znaczy klinicystów, badaczy, pacjentów i członków ich rodzin, osób zajmujących się kształtowaniem polityki zdrowotnej oraz przedstawicieli służby zdrowia. W niniejszej Opinii Ekspertów WPA podjęło próbę uwzględnienia wszystkich istotnych informacji o lekach przeciwpsychotycznych drugiej generacji w celu przekazania wskazówek przydatnych dla wszystkich zaangażowanych w leczenie.

WPA jest największą organizacją psychiatryczną na świecie, zrzeszającą ponad 150.000 psychiatrów z 99 krajów. Nie wydaje się jednak, by zalecenia zawarte w niniejszej Opinii Ekspertów stały się dobrze znane, jeśli ich rozpowszechnianiem zajmują się wyłącznie osoby zawodowo zajmujące się problemami zdrowia psychicznego. Opieka nad osobami leczonymi z powodu zaburzeń psychicznych nie jest bowiem wyłącznie ich zadaniem. Psychiatrzy, psychologowie, pielęgniarki oraz inni członkowie zespołów terapeutycznych muszą współpracować w duchu wzajemnego poszanowania i zaufania z innymi osobami i organizacjami, aby okazywać wsparcie i skutecznie pomagać osobom chorym. Wśród nich kluczową rolę pełnią rodziny osób chorych psychicznie, organizacje rządowe zajmujące się edukacją i sprawami społecznymi, wymiar sprawiedliwości, przemysł farmaceutyczny, środki masowego przekazu i oczywiście same osoby cierpiące na zaburzenia psychiczne. Z tego też powodu WPA zaprosiło do współpracy stowarzyszenia rodzin i osób, które doświadczyły choroby psychicznej, firmy farmaceutyczne, przedstawiciele władz narodowych i międzynarodowych organizacji rządowych, zajmujących się ochroną zdrowia psychicznego, lokalne i międzynarodowe organizacje naukowe oraz liczących się w świecie ekspertów. Celem tego wspólnego przedsięwzięcia było stworzenie wspólnego stanowiska na temat wartości oraz zasad skutecznego stosowania tego rodzaju leków. W organizacji spotkań ekspertów i ich przygotowaniach do powstania obecnego dokumentu brało udział wiele firm farmaceutycznych. Ich wsparcie nie było ograniczone żadnymi dodatkowymi warunkami i nastąpiło po podpisaniu umów o zachowaniu pełnej niezależności WPA.

Opinia Ekspertów powstała w celu wykorzystania jej na całym świecie. Mając jednak na względzie różne konteksty leczenia w różnych krajach WPA okazywało daleko idącą pomoc lokalnym Towarzystwom Psychiatrycznym w organizacji spotkań, których tematyka koncentrowała się wokół różnych aspektów wykorzystania Opinii w danym kraju. Niniejsze komentarze oraz inne materiały, takie jak uwagi pochodzące od międzynarodowych organizacji skupiających profesjonalistów w dziedzinie zdrowia psychicznego oraz stowarzyszeń rodzin, zostaną zawarte w załącznikach (dodatkach) do tego dokumentu. Opinia została napisana w języku angielskim i w związku z tym Zespół Tematyczny zachęca do tłumaczenia dokumentu na języki narodowe w porozumieniu z lokalnymi Towarzystwami Psychiatrycznymi. Opinia ma już liczne wersje językowe, które zostaną zaprezentowane lokalnym grupom ekspertów oraz przedstawicielom zainteresowanych organizacji. Dodatkowe spotkania zostaną zorganizowane w Europie, Azji oraz Ameryce Łacińskiej w roku 2001. Lista zorganizowanych spotkań znajduje się w Dodatku 4.

Opinia Ekspertów dotyczy przede wszystkim przydatności oraz zastosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu schizofrenii oraz innych zaburzeń psychotycznych, choć porusza się w niej także i inne zagadnienia. Standardy zostały opracowane przez Zespół Tematyczny (patrz Dodatek 1), który porównał wyniki istotnych badań klinicznych, wyniki meta-analiz przeprowadzonych w ostatnim okresie oraz dokumenty zawierające opinie ekspertów. Rozpoczęto od przeglądu literatury medycznej z lat 1980–2000 przy użyciu bazy danych Medline. Słowami kluczowymi były: „schizofrenia”, „neuroleptyki”, „leki przeciwpsychotyczne” oraz „leczenie”. Materiały uzyskane w wyniku tej analizy zostały opatrzone komentarzami członków Zespołu Tematycznego oraz ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o recenzję projektu niniejszej pracy. W poszukiwaniu istotnych materiałów przeanalizowano także zawartość bibliografii poszczególnych artykułów. Zespół Tematyczny wziął pod uwagę wszystkie randomizowane badania kontrolowane (RBK) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane badania przeprowadzone metodą otwartej próby, oraz liczne opisy przypadków i obserwacje przypadków klinicznych (serii). W sytuacji, gdy wyniki badań nie zostały jeszcze opublikowane, zespół wykorzystywał zaprezentowane i opublikowane abstrakty. Dane były oceniane z uwagi na to, czy były istotne statystycznie, wzięto jednak pod uwagę fakt, że to co jest statystycznie istotne, nie zawsze jest istotne z klinicznego punktu widzenia.

Pomimo że materiał został dokładnie wyselekcjonowany, Opinia nie odnosi się do szerokiego zakresu zagadnień. Dotyczy ona raczej grupy zagadnień wyselekcjonowanych ze względu na ich aspekt kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Zespół Tematyczny polegał głównie na publikacjach, niemniej jednak brano także pod uwagę doświadczenie w pracy klinicznej i dlatego też zasięgano opinii lekarzy praktyków, a także organizacji rodzin oraz osób korzystających z ich usług. Lista ekspertów, których poproszono o komentarz projektu niniejszej pracy, zamieszczona jest w Dodatku 2. Zespół Tematyczny otrzymał też cenne komentarze projektu od innych organizacji zrzeszających specjalistów i osoby nie będące specjalistami, a także od firm farmaceutycznych i organizacji zajmujących się

tworzeniem norm i zasad (Dodatek 3). Pomimo że przeanalizowano cały wkład wszystkich osób i organizacji zaangażowanych w powstanie niniejszej pracy, niemożliwe było zamieszczenie w niej wszystkich uwag i komentarzy.

Niniejsza praca rozpoczyna się krótkim wprowadzeniem historycznym, a następnie zawiera przegląd współczesnej wiedzy na temat leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Różnie określa się leki, będące następcami klozapiny. Nazywa się je „nowymi” lekami przeciwpsychotycznymi, „nowoczesnymi” lekami przeciwpsychotycznymi, „atypowymi” lekami przeciwpsychotycznymi i lekami przeciwpsychotycznymi „drugiej generacji”. Dla potrzeb niniejszej pracy wybraliśmy ten ostatni termin. Po pierwsze problem rozróżnienia pomiędzy typowymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi pozostaje nadal kwestią dyskusyjną. Poza tym, nie wszystkie z tych leków są w dalszym ciągu nowe (lub nowoczesne). Nie są też one farmakologicznie jednorodne z klinicznego punktu widzenia – mają różne profile działań farmakologicznych i klinicznych. Wszystkie one są jednak lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Leki omawiane w niniejszej pracy to: amisulprid, klozapina, kwetiapina, risperidon, sertindol, ziprazidon i zotepina. Wszystkie te leki są zarejestrowane przynajmniej w jednym kraju Unii Europejskiej lub w Stanach Zjednoczonych Ameryki, a także w innych krajach. Praca niniejsza zawiera też krótki rozdział opisujący leki, znajdujące się w końcowych fazach badań klinicznych (między innymi aripiprazol, iloperidon i ORG-5222, a także przedstawia perspektywy dalszego rozwoju leków używanych w leczeniu schizofrenii.

Opinia Ekspertów nie ma na celu bezpośredniego porównania skuteczności, działań ubocznych, charakterystyki farmakologicznej, budowy chemicznej, czy innych cech leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, częściowo z uwagi na to, że zostało to już przeprowadzone w innych, dobrze zaprojektowanych badaniach. Celem niniejszej pracy jest wyważony opis leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, do którego porównanie skuteczności, czy profilu działań ubocznych poszczególnych leków nic nie wniesie. Jednak z uwagi na to, że z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi wiąże się większe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, przyrostu masy ciała, hiperprolaktynemii i innych działań niepożądanych, tam, gdzie jest to możliwe, wskazano na te różnice. Wskazano również na różnice w skuteczności poszczególnych leków (np. wobec objawów ubytkowych).

Autorzy Opinii Ekspertów, omawiając klasę leków drugiej generacji, wykorzystali aktualnie dostępne informacje oraz wyniki badań porównawczych z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji. Zespół Tematyczny stwierdził, że niektóre różnice między lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej i drugiej generacji mogą ulec zmniejszeniu dzięki odpowiedniemu dawkowaniu, a profile kliniczne oraz farmakologiczne starszych i nowych leków mogą się pokrywać. Poza tym, w dalszym ciągu istnieją wskazania do stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, a u niektórych pacjentów powinny być one lekami pierwszego rzutu. Pomiędzy tymi dwiema grupami leków istnieją jednak wyraźne różnice. Leczenie przy pomocy leków przeciwpsychotycznych drugiej

generacji w niektórych przypadkach wynika z wyboru, a w niektórych z konieczności. Z uwagi na to, że literatura fachowa podaje wiele informacji na temat właściwego stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, Opinia Ekspertów zawiera jedynie ogólne informacje na ten temat, koncentrując się głównie na lekach drugiej generacji.

Po przeprowadzeniu analizy *korzyści* wynikających ze stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w praktyce klinicznej, w Opinii przedstawiono zagadnienia związane z ich stosowaniem, takie jak koszt leczenia, redukcja poziomu niepełnosprawności, lepsza jakość życia, a także procedury licencyjne dla poszczególnych leków, ich dystrybucję i sposoby wpływania na ich właściwe stosowanie w różnych grupach społeczno-kulturowych. Szczególna uwaga została poświęcona szkoleniu pracowników służby zdrowia i rozwijaniu współpracy z organizacjami zrzeszającymi pacjentów i ich rodziny.

Na końcu niniejszej pracy zawarte są wnioski i zalecenia. Są one przedstawione z wyraźnym podkreśleniem, że farmakoterapia jest tylko jednym z elementów leczenia zaburzeń psychicznych, które musi być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta i jego rodziny. Aby spełnić te wymagania leczenie musi uwzględniać terapię psychospołeczną, edukację i stosowanie odpowiednio dobranych leków.

2. PRZYDATNOŚĆ LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI

2.1. KONTEKST HISTORYCZNY

Era nowoczesnego leczenia zaburzeń psychiatrycznych rozpoczęła się w roku 1952 wraz z odkryciem właściwości przeciwpsychotycznych chlorpromazyny oraz jej zdolności do wywoływania objawowej poprawy klinicznej u pacjentów cierpiących na schizofrenię. Początkowo chlorpromazynę określono jako lek neuroleptyczny (od greckiego *neuron* i *lepsis*, co oznacza „obejmować kontrolę nad układem nerwowym”) w związku ze spowolnieniem ruchowym, które wywołuje. Sugerowało to, że właściwości przeciwpsychotyczne oraz niepożądane efekty motoryczne leku są nierozdzielnie powiązane. Dlatego też chlorpromazynę i wiele innych leków przeciwpsychotycznych uważano początkowo za neuroleptyki, których działanie terapeutyczne nieodłącznie związane jest z występowaniem ubocznych objawów pozapiramidowych (1).

Objawy pozapiramidowe zawsze pozostawały zjawiskiem bardzo kłopotliwym. Częstość występowania poszczególnych objawów pozapiramidowych jest bardzo różna i zależy od wielu czynników związanych z przebiegiem choroby oraz farmakoterapii. Dlatego też prawdziwa częstość występowania tych objawów jest trudna do określenia. Według ostrożnych szacunków, objawy pozapiramidowe występują u 15–31% pacjentów, choć liczby te mogą być dużo wyższe (2). Literatura podaje, że u 60% pacjentów przyjmujących konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne występują objawy pozapiramidowe (2, 3), takie jak parkinsonizm, dystonia i akatyzyja. Najcięższą postacią objawów pozapiramidowych są późne dyskinezy. Mogą one mieć utrwalony charakter, cechować się nieodwracalnością, a częstość ich występowania szacuje się na około 5% w skali roku (4). Objawy pozapiramidowe wraz z wieloma innymi objawami ubocznymi, przyczyniają się do kształtowania piętna, które wiąże się ze schizofrenią. Utrudniają one poza tym współpracę pacjenta z lekarzem oraz przyczyniają się do nieprzestrzegania reżimu leczenia, co podnosi ryzyko nawrotu choroby i ponownej hospitalizacji. Podczas prób mających na celu zminimalizowanie objawów pozapiramidowych odkryto, że choć redukcja dawki leku zmniejsza częstość występowania i natężenie objawów ubocznych, obniża ona także skuteczność stosowanego leczenia zwiększając częstość nawrotów (5). Ponadto konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne nie usuwają wszystkich objawów i ograniczeń związanych ze schizofrenią. Stwierdzono, że uporczywe lub rezydualne objawy występują co najmniej u 50% pacjentów (6), a u 20% pacjentów nawrót choroby występuje pomimo przyjmowania odpowiednich dawek leków (7, 8). Pomimo wieloletnich starań o skuteczne leczenie w oparciu o programy leczenia środowiskowego funkcjono-

wanie znacznej części pacjentów z lekoopornymi postaciami schizofrenii jest znacznie utrudnione, a częstość nawrotów i liczba hospitalizacji rośnie (9, 10). Wielokrotne pobyty w szpitalu wiążą się z ogromnymi kosztami ludzkiego cierpienia i demoralizacji, a także ze znacznym obciążeniem służby zdrowia, zmagającej się z ograniczonymi środkami finansowymi (11–13). Nadzieje wiązane ze skutecznością leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, zostały spełnione jedynie częściowo. Pacjenci cierpiący na schizofrenię nadal pozostają narażeni na ryzyko powtarzających się hospitalizacji, nawrotów choroby, izolację od społeczeństwa, a co za tym idzie – na trwałą niesprawność. Konsekwencje tej spirali niekorzystnych wydarzeń są przykre nie tylko dla samych pacjentów, ale także dla ich rodzin i najbliższego otoczenia społecznego.

Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji zmieniło relacje pomiędzy ryzykiem a korzyściami związanymi z leczeniem neuroleptycznym. Podczas prac nad wynalezieniem klozapiny w późnych latach 60., w trakcie badań nad zwierzętami okazało się, że ma ona działanie przeciwpsychotyczne, nie wywołuje efektu kataleptogenego ani działań związanych z antagonizmem apomorfinowym. Wskazywało to na możliwość znacznego obniżenia ryzyka występowania objawów pozapiramidowych u ludzi. Dzięki tej szczególnej właściwości, nowy lek określano jako działający w sposób „atypowy” (14, 15), później zaś przyjęła się nazwa „atypowy lek przeciwpsychotyczny” lub „atypowy neuroleptyk”. (Termin „neuroleptyk” nie jest właściwą nazwą; trafniejszym określeniem odnoszącym się do całej klasy leków jest „lek przeciwpsychotyczny”, a jak wspomniano powyżej, najbardziej odpowiednim terminem odnoszącym się do klozapiny i leków przeciwpsychotycznych wynalezionych później, jest „lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji”). Klozapina jest prototypem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, którego wynalezienie wpłynęło na zmianę kierunku rozwoju farmakologii. Zaczęto poszukiwać leków, które byłyby skuteczne, a nie wywoływałyby agranulocytozy (powodowanej przez klozapinę) ani też objawów pozapiramidowych towarzyszących lekom pierwszej generacji. Właściwości farmakologiczne leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji są zwięzle przedstawione poniżej, ich dokładniejszy opis znajduje się w Dodatku 6.

2.2. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI

Panuje powszechne przekonanie, że działanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji polega na ich zdolności do blokowania receptorów dopaminergicznych D2 w układzie limbicznym oraz prążkowiu. Uważa się, że blokada receptorów w obrębie układu limbicznego stanowi podstawę działania przeciwpsychotycznego, zaś obniżenie aktywności prążkowiego odpowiada za objawy pozapiramidowe (włączając w to późne dyskinezy). Blokada receptorów dopaminowych (D2) osi podwzgórzowo-przysadkowej prowadzi zaś do hiperprolaktynemii. Większość nowych leków różni się pod względem farmakologicznym od leków

typowych głównie niższym powinowactwem do receptorów D2 oraz relatywnie większymi wartościami powinowactwa wobec innych receptorów, włączając w to receptory serotonergiczne (5-HT_{1a}, 2a, c, 3, 6, 7) oraz noradrenergiczne (alfa 1, 2), a także zdolnością modulowania zachowań modyfikowanych przez aktywność receptorów glutaminowych (16). Niski współczynnik, wynikający z porównania stopnia działania antagonistycznego wobec receptorów D2 a 5-HT_{2a}, uznano jako podstawową właściwość farmakologiczną atypowych leków przeciwpsychotycznych (17). Poza tym, leki atypowe wydają się cechować lokalną specyfiką działania wobec określonych struktur anatomicznych. Modyfikują aktywność neurofizjologiczną w okolicach limbicznych oraz czołowych kory mózgu, a w niewielkim stopniu oddziałują na ciało prądkowane (18). Jak dotąd wszystkie skuteczne leki przeciwpsychotyczne charakteryzowały się pewnym powinowactwem do receptorów D2, zaś nie stwierdzono, by żaden lek przeciwpsychotyczny, który nie posiada jakiegokolwiek powinowactwa wobec tych receptorów, cechował się poważniejszym działaniem przeciwpsychotycznym.

Grupa leków drugiej generacji nie jest grupą homogeną, lecz zróżnicowaną pod względem farmakologicznym. Niektóre z nich, jak olanzapina, kwetiapina czy zotepina, przypominają strukturalnie klozapinę, podczas gdy inne, jak risperidon i sertindol, posiadają odmienną budowę chemiczną, ale niektóre kluczowe elementy charakterystyki farmakologicznej mają podobne. Efekty kliniczne leków przeciwpsychotycznych związane są z ich właściwościami farmakologicznymi i ogólnie odzwierciedlają stopień powinowactwa do receptorów różnych substancji neuroprzebieżnikowych (19, 20). Wyniki dostępnych nam badań wykazują, że leki drugiej generacji posiadają odmienne profile działania klinicznego od leków tradycyjnych oraz, w pewnych przypadkach, od samych siebie. W przypadku leków drugiej generacji istnieje szeroki margines pomiędzy dawkami skutecznymi a dawkami wywołującymi objawy pozapiramidowe. W badaniach różnicujących profile działania leków, olanzapina stanowi tego rodzaju odpowiednik klozapiny, zaś kwetiapina posiada spektrum działania klinicznego zbliżone do klozapiny, co może być związane z silnym działaniem antagonistycznym wobec receptora 5-HT₂. Amisulprid różni się od wszystkich powyższych leków, a przy tym posiada odmienny profil działania od leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (21, 22). Dlatego też nie można powiedzieć, by leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji miały jednakowy profil działania klinicznego, mogą się też różnić mechanizmem działania. Charakterystyka farmakologiczna leków drugiej generacji została szczegółowo opisana w Dodatku 6.

2.3. PROFIL RYZYKA I KORZYŚCI LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI

Skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji określano w różny sposób. Opracowując profil ryzyka i korzyści związanych z ich stosowaniem. Zespół Tematyczny przeanalizował wszystkie istotne informa-

cje na ten temat, takie jak wyniki randomizowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i ich analiz, wyniki badań otwartych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz opisy przypadków. Za najważniejsze uznano badania randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy liczbą badań i dostępnymi informacjami, na podstawie których należałoby oceniać poszczególne leki, postanowiono oceniać każdy z nich osobno, a następnie podsumować wyniki tej analizy (Wykaz publikacji zawiera listę badań, które opublikowano do czasu powstania tego opracowania do 2001 r.). Pomimo że wskazania do stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji zostały rozszerzone o zaburzenia afektywne dwubiegunowe, depresje psychotyczne oraz zaburzenia psychotyczne i pobudzenie występujące w przebiegu otępienia, profile te opisują głównie bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tych leków w leczeniu schizofrenii.

Amisulprid

Amisulprid jest pochodną benzamidu oraz antagonistą receptorów D2 i D3 (32–34). Jego eliminacja jest dwufazowa z końcowym czasem półtrwania około 12 godzin (35). U pacjentów z objawami wytwórczymi zastosowanie wyższych dawek amisulpridu (400–800 mg/dobę) prowadzi do redukcji w średniej punktacji w skali BPRS podobnej do osiąganey przy zastosowaniu haloperidolu w dawkach od 5 do 40 mg/dobę (23, 36) lub flupentiksolu w dawce 25 mg/dobę (25). Wykazano, że u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w ostrej fazie choroby amisulprid wpływa na objawy afektywne silniej niż haloperidol i flupentiksol (37). W badaniach nad pacjentami z dominującymi objawami negatywnymi w schizofrenii, amisulprid w dawkach od 50 do 300 mg/dobę okazał się skuteczniejszy niż placebo (28–31). Skuteczność niższych dawek amisulpridu wobec objawów negatywnych wskazuje, że antagonizm wobec receptorów 5-HT_{2A} oraz D2 nie jest zasadniczym warunkiem uzyskania poprawy w zakresie nasilenia tych objawów oraz niskiej zdolności do wywoływania objawów pozapiramidowych (38). Chociaż w starszych badaniach stosowano amisulprid do 1200 mg na dobę, obecnie nie uważa się za konieczne stosowanie wysokich dawek (23–27). Objawy pozapiramidowe powodowane przez amisulprid są uzależnione od wysokości dawki leku. W badaniach porównawczych częstość występowania objawów pozapiramidowych była niższa niż w przypadku haloperidolu, flupentiksolu czy flufenazyny. Niemniej jednak przy wyższych dawkach amisulpridu, częstość występowania niepożądanych objawów neuroendokrynologicznych była podobna do obserwowanej u pacjentów leczonych risperidonem (26). Amisulprid powodował także wyższy wzrost poziomu prolaktyny niż haloperidol czy flupentiksol (25). Nie stwierdzono jednak różnic w częstości niepożądanych objawów endokrynologicznych. Amisulprid rzadziej niż haloperidol powodował występowanie późnych dyskinez w fazie długotrwałego leczenia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (27, 39). W ostatnio przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że stosowanie amisulpridu wiązało się ze znacząco mniejszym przyrostem masy ciała niż w przypadku risperidonu (26).

Klozapina

Klozapina była pierwszym lekiem przeciwpsychotycznym, który okazał się skuteczny w leczeniu objawów schizofrenii przy minimalnym ryzyku objawów pozapiramidowych, czy wzrostu poziomu prolaktyny (40, 41). We wczesnych badaniach wykazano, że klozapina jest bardziej skuteczna niż tradycyjne leki przeciwpsychotyczne (42–44). Nieco później klozapina okazała się lekiem bardziej skutecznym niż leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji w leczeniu lekoopornych postaci schizofrenii (45, 46). Donoszono również o pozytywnych efektach leczenia, które przekraczają poziom korzystnego wpływu na nasilenie objawów psychotycznych – skuteczności terapeutycznej wobec objawów negatywnych, specyficznych deficytów poznawczych oraz tendencji samobójczych (45, 47–49). Istnieją dowody na korzystny wpływ klozapiny na późne dyskinezy, dystonie (50) oraz lekooporne postaci zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (51). Dodatkowo leczenie klozapiną wiązało się, co wykazano w analizie retrospektywnej dużej liczby pacjentów w programie leczenia chorych z podwójną diagnozą (52), z istotną redukcją picia alkoholu. Korzyści wynikające z zastosowania tego leku wydają się być spowodowane słabszym działaniem antagonistycznym wobec receptorów dopaminowych (D2) w okolicy nigrostriatalnej oraz jądrach podstawy, niż w przypadku klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Nie jest jednak do końca pewne, która z licznych charakterystyk farmakologicznych klozapiny jest odpowiedzialna za profil jej klinicznego działania (54). Niektórzy autorzy uważają, że skuteczność terapeutyczna tego leku wiąże się z jej silnym działaniem antagonistycznym wobec receptorów serotoninowych, podczas gdy inni są przekonani o roli antagonizmu wobec receptorów dopaminowych D1, działania adrenergicznego, czy nawet działania antagonistycznego wobec receptorów muskarynowych (16). Niestety, stwierdzono również, że klozapina cechuje się selektywną toksycznością wobec granulocytów wielojądrzastych u 0,8% pacjentów, przyjmujących lek przez co najmniej 6 miesięcy (55–58). Z powodu obecności powinowactwa do receptorów adrenergicznych i histaminergicznych klozapina powoduje znaczną sedację oraz spadki ciśnienia tętniczego, co wymaga niskiej dawki początkowej oraz powolnego jej zwiększania w trakcie włączania leku (59). Działanie antagonistyczne wobec receptorów muskarynowych jest natomiast przyczyną pojawienia się tachykardii oraz zapań. Działanie klozapiny wiąże się również z wywoływaniem przyrostu masy ciała (60, 61), hiperglikemii, a w niektórych przypadkach cukrzycy typu II (62, 63) oraz wzrostu poziomu lipidów. Z powodu ryzyka wywoływania agranulocytozy, zastosowanie klozapiny ograniczone jest w wielu krajach do leczenia pacjentów, którzy nie tolerowali dotychczasowego leczenia lub wykazywali brak odpowiedzi terapeutycznej na co najmniej dwa inne leki przeciwpsychotyczne. Nie rekomenduje się zastosowania klozapiny jako leku pierwszego rzutu. Intrygujące są obserwacje, zgodnie z którymi u niektórych pacjentów osiągnięcie pełnego efektu terapeutycznego klozapiny może zajmować do 12 tygodni, a prawdopodobnie nawet do 24 tygodni (17, 64–66). W sytuacji, gdy nie jest znany wyznacznik odpowiedzi klinicznej na lek, decyzja o kontynuacji podawania klozapiny przy osiągnięciu jedynie częściowej skuteczności, pozostaje decyzją trudną.

W dwóch długoterminowych badaniach kontrolowanych, porównujących klozapinę z konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdzono korzyści związane z podawaniem tego leku, odzwierciedlane szczególnie przez poprawę w zakresie psychospołecznym i funkcjonowania (67, 68). Chociaż rozmiary tej poprawy były skromne, to okazały się jednocześnie spójne oraz przekładane na redukcję kosztów leczenia (69).

Dawki klozapiny stosowane w USA prawie dwukrotnie przekraczają średnie dawki stosowane w Europie (200–300 mg/d) (70, 71). Niektóre z objawów ubocznych klozapiny, takie jak napady drgawkowe, zaburzenia świadomości oraz dysfunkcje seksualne, są zależnie od dawki lub poziomu leku w surowicy (72, 73). Nie stwierdzono jednak takiej zależności w przypadku przyrostu masy ciała. Ostatnie doniesienia na temat optymalnego poziomu leku w surowicy wskazują, że mieści się on pomiędzy 200 a 250 ng/ml i potwierdzają, że tylko niewielu pacjentów cechuje się dobrą odpowiedzią kliniczną poniżej tego zakresu (74).

Olanzapina

Pod względem budowy chemicznej oraz profilu działań farmakologicznych olanzapina przypomina klozapinę (75). Okres jej półtrwania wynosi około 30 godzin (*Eli Lilly and Company Indianapolis, Indiana, USA*). Na podstawie wyników badań nad dawkowaniem leku, zaleca się stosowanie olanzapiny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę, przy czym dawka 10 mg/dobę okazała się optymalną dawką początkową w przypadku większości pacjentów. Olanzapina była intensywnie badana zarówno w próbach kontrolowanych przy pomocy placebo, jak i aktywnych leków porównawczych (76–79). W dużym, wieloośrodkowym, 6-tygodniowym badaniu, w którym brało udział prawie 2000 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzenia schizoafektywnego olanzapina w dawkach pomiędzy 10 a 15 mg ($\pm 2,5$ mg)/dobę okazała się znacząco lepsza od haloperidolu w dawce 10 mg w zakresie całkowitej punktacji w skali BPRS oraz PANSS (78) i porównywalnie skuteczna do haloperidolu w dawce 15 ± 5 mg (77). W przypadku olanzapiny odnotowano lepszą odpowiedź kliniczną niż po haloperidolu w stosunku do objawów negatywnych oraz depresyjnych (80). Wyniki dotyczące objawów ubytkowych pochodzą jednak z analizy ścieżkowej *post hoc* danych uzyskanych w trakcie badań pacjentów z zaostrzeniami schizofrenii. Do udowodnienia pozostaje, że olanzapina działa korzystnie na pierwotne objawy negatywne i ubytkowe. Ostatnie wyniki badań wskazują na możliwość korzystnego działania olanzapiny na funkcje poznawcze (81). W jednym z badań oceniano efekty działania olanzapiny oraz chlorpromazyny w lekoopornych postaciach schizofrenii i stwierdzono niewielką skuteczność obu leków (82). Wszystkie pozytywne efekty działania olanzapiny utrzymują się przez dłuższy czas, co zostało zademonstrowane w trwających rok fazach przedłużonych prób, w których porównywano olanzapinę i haloperidol (79, 83). We wszystkich badaniach klinicznych, i niezależnie od poziomu dawkowania, nasilenie wywołanych przez olanzapinę objawów pozapiramidowych (z wyjątkiem akatyzzji) okazało się nie większe od notowanego u pacjentów przyjmujących placebo (76, 77, 83, 84). Zastosowanie olanzapiny

więzało się ze znacząco niższym ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez niż w przypadku halperidolu (85). Ocena stopnia utrzymywania się tego rodzaju efektów w przedłużonej fazie leczenia wymaga jednak badań długoterminowych.

Podobnie jak w przypadku większości leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (60) stosowanie olanzapiny wiąże się ze znaczącym przyrostem masy ciała (tj. ponad 7% w porównaniu do wartości wyjściowych, dane w oparciu o informacje FDA) u większości pacjentów (76, 77, 78, 80). Rzeczywiście, w porównaniu do innych leków drugiej generacji, podawanie olanzapiny może wiązać się z wyższym ryzykiem przyrostu masy ciała. Zjawisko to wydaje się być niezależne od dawki leku. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że u pacjentów leczonych olanzapiną stwierdza się mniejszy wzrost wydzielania prolaktyny w porównaniu do haloperidolu czy risperidonu (87). W wynikach badań laboratoryjnych spotyka się przemieszczający wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Zastosowanie olanzapiny wiąże się również ze zwiększeniem poziomu glukozy w surowicy, a w niektórych przypadkach z wystąpieniem cukrzycy typu II (62). Pomimo podobieństwa do klozapiny brak jest danych wskazujących na to, by olanzapina powodowała występowanie zaburzeń hematologicznych. W niektórych krajach olanzapina zarejestrowana została do leczenia ostrych epizodów maniakalnych. Istnieją dane potwierdzające skuteczność olanzapiny w leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem (88).

Kwetiapina

Jest pochodną dibenzotiazepiny przypominającą pod względem budowy klozapinę, jednakże różniącą się pewnymi cechami farmakologicznymi (85). Kwetiapina wykazuje aktywność względem licznych receptorów różnych substancji neuroprzekaznikowych. Cechuje się powinowactwem wobec receptorów serotonergicznych (5-HT₂) oraz dopaminergicznych D1 i D2 mózgu. Nie stwierdzono natomiast znaczącego powinowactwa wobec receptorów muskarynowych oraz cholinergicznych (89). Jak dotąd nie wykryto żadnych aktywnych metabolitów kwetiapiny. Ma ona krótki okres półtrwania (około 3–6 godzin) (90), jednakże mimo to badania kliniczne nad skutecznością kwetiapiny, w dawce dobowej 450 mg dzielonej w dwóch lub trzech porcjach, wykazały skuteczność przy stosowaniu dwóch dawek podzielonych (91). Na podstawie intensywnych testów klinicznych zalecany zakres dawkowania mieści się pomiędzy 150 a 750 mg na dobę. Kwetiapina okazała się skuteczniejsza od placebo w badaniach II i III fazy (92–94) oraz porównywalna do standardowo stosowanych leków przeciwpsychotycznych, takich jak chlorpromazyna i haloperidol w większości dawek (92, 95, 96). Wydaje się, że w porównaniu do niektórych leków drugiej generacji, kwetiapina cechuje się słabszym działaniem wobec objawów negatywnych, lecz wymaga to potwierdzenia poprzez bezpośrednie badania porównawcze. Stwierdzono ponadto, że ryzyko wywoływania przez kwetiapinę objawów pozapiramidowych jest nie większe niż w przypadku placebo i podobnie redukuje skłonność do późnych dyskinez. Na poparcie tej tezy można przytoczyć wyniki rocznego badania prowadzonego metodą otwartej próby klinicznej u pacjentów w podeszłym wie-

ku, u których stwierdzano objawy psychotyczne (97). Z powodu występującego, szczególnie w pierwszych dniach leczenia, przemijającego wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej zalecane jest powolne zwiększanie dawkowania w fazie inicjacji leczenia. Stosowanie kwetiapiny nie prowadzi u ludzi do trwałego zwiększenia poziomu prolaktyny (93, 98). W trakcie badań toksykologicznych nad wpływem leku, stwierdzono natomiast powstawanie zaćmy u psów. Dlatego też zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów pod kątem zmniejszania przezroczystości soczewki zostały w wielu krajach umieszczone na ulotkach informacyjnych leku. Kwetiapina może ponadto powodować przyrost masy ciała (60) oraz hiperglikemię, jednakże w mniejszym zakresie niż klozapina lub olanzapina. Długoterminowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom psychozy nie została jak dotąd zweryfikowana doświadczalnie. W badaniach prowadzonych metodą otwartych prób okazało się jednak, że kwetiapina była skuteczna w utrzymywaniu poprawy klinicznej u pacjentów, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, co może sugerować długoterminową skuteczność leku. Pojawiły się również prace wskazujące na większą, niż w przypadku innych leków, akceptację leczenia w oparciu o indywidualne doniesienia pacjentów (99). Kwetiapina uważana jest za korzystny lek w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami psychotycznymi (100) oraz w zaburzeniach psychotycznych wywołanych przez stosowanie leków w chorobie Parkinsona (101).

Risperidon

Risperidon jest pochodną benzoksazolową, cechującą się silnym działaniem antagonistycznym wobec receptorów serotonergicznych, dopaminergicznych oraz noradrenergicznych (102). Wiele cech farmakologicznych risperidonu jest wspólnych z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji – silniejsza blokada receptorów serotonergicznych 5-HT₂ niż receptorów dopaminergicznych D₂, ale nie wykazuje działania antycholinergicznego. Czas półtrwania risperidonu oceniono na 20–22 h (leku aktywnego włącznie z 9-hydroksyrisperidonem, który jest farmakologicznie aktywny w stopniu równym oryginalnej substancji (103). W badaniach klinicznych stosowano dawki pomiędzy 1 a 16 mg risperidonu; obecnie w leczeniu schizofrenii zaleca się dawki pomiędzy 2 a 6 mg na dobę (104).

W trakcie badań nad działaniem przeciwpsychotycznym risperidonu, w dużych wielośrodkowych próbach klinicznych III fazy (105, 106), stwierdzono istotnie większą skuteczność w porównaniu do placebo we wszystkich dawkach, oraz haloperidolu w większości dawek. W zalecanym przedziale dawkowania risperidon powodował znacząco mniej objawów pozapiramidowych niż haloperidol w dawkach dobowych 10 lub 20 mg. Jednakże w ostatnim badaniu, w którym porównywano risperidon z haloperidolem (średnie dawki około 6 mg/dobę każdego leku), w pierwszym epizodzie schizofrenii (populacja szczególnie wrażliwa na powstawanie objawów ubocznych (107) stwierdzono, że u prawie 60% pacjentów w grupie leczonej risperidonem (średnia dawka 6,1 mg/dobę) pojawiły się ostre objawy pozapiramidowe. Objawów pozapiramidowych było jednak ciągle istotnie mniej niż u pacjentów przyjmujących haloperidol (83%). Jednocześnie

pacjenci leczeni risperidonem wykazywali mniej nasilone objawy pozapiramidowe i stosowali mniej leków przeciwparkinsonowskich. Oba porównywane leki wykazały podobną skuteczność przeciwpsychotyczną (108). W badaniu Kopali i wsp. (109), porównującym skuteczność i tolerancję niskich (2–4 mg) i wysokich (5–8 mg) dawek risperidonu u pacjentów z pierwszym epizodem, okazało się, że zastosowanie niższych dawek risperidonu wiązało się z lepszą poprawą kliniczną we wszystkich trzech podskalach objawów (PANSS) i większą skutecznością od haloperidolu. Ponadto nie stwierdzono obecności klinicznie znaczących objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących risperidon w dawkach od 2 do 4 mg; w tej grupie nie stosowano leków przeciwparkinsonowskich. Przewagę małych dawek risperidonu u młodych pacjentów potwierdzono także w raporcie z badania u chorych z pierwszym epizodem, dotychczas nieleczonych; autorzy sugerują, że u większości takich chorych wystarcza dawka dobową do 3 mg (110). Dwóch pacjentów w grupie otrzymującej dawki 5–8 mg wymagało włączenia benzatropiny. Lane i wsp. (111) stwierdzili, że dawki risperidonu do 6 mg były skuteczne w leczeniu pacjentów z zaostrzeniami schizofrenii. Prawie 60% pacjentów wykazywało dobrą tolerancję dawki dobowej 6 mg; w przypadku pozostałych 40% dawki zredukowane do $3,6 \pm 0,9$ mg nadal były skuteczne. Miller i wsp. (112) w trakcie analizy wyników uzyskanych w badaniu klinicznym stwierdzili, że risperidon powodował objawy pozapiramidowe o nasileniu lokującym go pomiędzy kłozapiną a lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji. Jest rzeczą jasną, że ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych przez risperidon jest zależne od dawki (113). Na poziomie wyższym niż 12 mg na dobę częstość objawów pozapiramidowych w przypadku leczenia risperidonem jest podobna do haloperidolu (105, 106, 112). W badaniu porównującym risperidon (średnia dawka dobową: 6,4 mg) z kłozapiną (średnia dawka dobową: 291 mg), objawy pozapiramidowe okazały się nieliczne i łagodnie nasilone (70). Dlatego też można mówić o dowodach na to, że dawki risperidonu poniżej 8 mg powodują mniej nasilonych objawów pozapiramidowych niż dawki terapeutyczne haloperidolu. Risperidon podobnie jak starsze leki, może wywoływać wzrost poziomu prolaktyny. Istnieją również dowody na to, że powoduje wzrost poziomu prolaktyny w stopniu większym niż tradycyjne leki przeciwpsychotyczne (87, 114–116). Donoszono o występowaniu sedacji oraz hipotonii ortostatycznej, szczególnie we wczesnym okresie leczenia. Dlatego też, podobnie jak w przypadku kwetiapiny, zalecane jest powolne zwiększanie dawek w pierwszych dniach leczenia.

Stwierdzono, że risperidon jest bardziej skuteczny niż haloperidol wobec objawów negatywnych i wydaje się to być niezależne od potencjalnie pojawiających się objawów pozapiramidowych (117). Mimo iż wyniki dotyczące skuteczności wobec objawów negatywnych uzyskano w trakcie analizy ścieżkowej *post hoc* danych pacjentów z zaostrzeniami schizofrenii, nie zostało to stwierdzone we wszystkich badaniach porównawczych pomiędzy risperidonem a haloperidolem. Hipoteza o skuteczności risperidonu wobec pierwotnych objawów negatywnych i ubytkowych pozostaje do udowodnienia. Istnieją pewne dowody na to, że risperidon może być pomocny wobec objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię

(118). Wykazano również, że risperidon działa korzystniej niż konwencjonalne i leki przeciwpsychotyczne na specyficzne funkcje poznawcze (119).

Wstępne doniesienia, pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych sugerują, że risperidon utrzymuje swoje działanie przeciwpsychotyczne również po zakończeniu 8-tygodniowych faz wstępnych badań prowadzonych w warunkach podwójnie ślepych prób (120). Badanie nad zapobieganiem nawrotom wykazało znacząco mniejszą częstość ich występowania w przypadku risperidonu w porównaniu do haloperidolu (121). Zgodnie z wynikami badań Mardera i wsp. (122) pacjenci leczeni risperidonem częściej utrzymują się w terapii psychospołecznej niż pacjenci przyjmujący haloperidol; podobne wyniki uzyskano również w przypadku kłozapiny (68). Wstępne dane oparte na opisach przypadków lub serii wykazały skuteczność terapeutyczną risperidonu w leczeniu dzieci i adolescentów (123). Risperidon okazał się też skuteczny w utrzymywaniu kontroli nad zaburzeniami zachowania związanymi z otępieniem i jest zarejestrowany do stosowania w takich wskazaniach w wielu krajach.

Sertindol

Sertindol posiada wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, D₂ oraz alfa adrenergicznych (123) i cechuje się okresem półtrwania wynoszącym około 3 dni (najdłuższym wśród leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji). Tak jak w przypadku innych leków drugiej generacji charakterystyka farmakologiczna sugeruje istnienie aktywności leku wobec układów dopaminergicznych różniące się od leków tradycyjnych (124). Wyniki badań klinicznych z udziałem sertindolu, placebo oraz haloperidolu okazały się podobne do wyników uzyskiwanych przez inne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (125–127). Europejskie badanie nad zakresem dawkowania (128) wykazało, że dawki sertindolu (16 i 24 mg) oraz haloperidolu (10 mg) okazały się znacząco skuteczniejsze w porównaniu do sertindolu w dawce 8 mg. Ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych w przypadku sertindolu jest niskie, a lek ten wydaje się być skuteczny wobec objawów negatywnych. W badaniu długoterminowym stwierdzono w przypadku sertindolu znacząco rzadszą częstość powtórnych przyjęć do szpitala w porównaniu do haloperidolu (129). Rzadko spotykanym objawem ubocznym w przypadku sertindolu okazała się redukcja objętości ejakulatu, co można tłumaczyć silnym działaniem antyadrenergicznym leku. Zastosowanie sertindolu wiąże się również z przyrostem masy ciała oraz wydłużeniem odcinka QTc w zapisie EKG (126, 127). Ostatnie z wymienionych działań ubocznych jest częściej spotykane i wyraźniej widoczne niż w przypadku pozostałych leków drugiej generacji i stało się przyczyną czasowego zawieszenia promocji sertindolu do czasu powtórnej oceny profilu bezpieczeństwa leku (w chwili obecnej sytuacja jest wyjaśniona i sertindol jest dopuszczony do obrotu z zastrzeżeniem niestosowania u chorych z ryzykiem wydłużenia QTc – przyp. red. polskiej).

Ziprasidon

Ziprasidon jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji o działaniu antagonistycznym wobec receptorów 5-HT₂/D₂ (130, 131). Wykazuje on różnice

farmakologiczne w porównaniu do innych leków drugiej generacji, wynikające z działania agonistycznego na receptory 5HT_{1A} oraz spowalniania wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (132, 133). Ziprasidon posiada okres półtrwania pomiędzy 3,2 a 10 godzin (132). Sugerowany zakres kliniczny dawek mieści się pomiędzy 80 a 160 mg na dobę. W badaniach klinicznych, w których porównywano ziprasidon z placebo (134) i/lub haloperidolem (134, 135), wykazano poprawę objawów pozytywnych i negatywnych. W rocznym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo, w którym zmieniano leczenie pacjentom w stabilnym stanie psychicznym na ziprasidon lub placebo, ziprasidon okazał się znacząco skuteczniejszy niż placebo w zmniejszeniu ryzyka zagrażającego nawrotu (136). Ziprasidon wydaje się powodować mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (60). Poza tym istnieje przekonanie, że ziprasidon prawdopodobnie rzadziej powoduje zmiany w metabolizmie glukozy, co wiąże się z ryzykiem hiperglikemii i cukrzycy, a także wzrostem cholesterolu oraz lipidów. Najczęstszym działaniem ubocznym jest sedacja. Ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych w badaniach klinicznych okazało się porównywalne do placebo (134, 135). Ziprasidon może powodować zmiany w specyficznych parametrach EKG, włączając w to zmiany odcinka QTc, które są większe niż w przypadku innych leków drugiej generacji z wyjątkiem sertindolu. Prowadzone są badania nad oceną tego zjawiska oraz ustalenia jego znaczenia klinicznego, które nie jest jeszcze znane.

Zotepina

Zotepina jest dibenzotiazepiną, która wykazuje działanie blokujące receptory serotonergiczne, dopaminergiczne, histaminowe oraz noradrenergiczne (137). Jest również silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, co potencjalnie zbliża ją do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (138). Stan stacjonarny stężenia leku w surowicy zostaje osiągnięty po 3–4 dniach (139). Rekomendowany zakres dawkowania wynosi 75–450 mg/dobę. Liczne badania kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby udokumentowały skuteczność przeciwpsychotyczną leku (140–144). Porównania z haloperidolem konsekwentnie wskazują na mniejsze ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych przez zotepinę (140–143). Wykazano również, że jest ona statystycznie znacząco skuteczniejsza od chlorpromazyny, na co wskazują niższe wyniki w skali BPRS oraz mniejsze ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych (145). Zotepinę stosowano z powodzeniem w małych badaniach nad leczeniem pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi (146). Ryzyko nawrotu okazywało się znacząco większe w grupie z placebo po zmianie leczenia na zotepinę lub placebo i 6-miesięcznym okresie obserwacji (145). Dotychczas nie opublikowano przypadków pojawiania się późnych dyskinez. Donoszono natomiast o występowaniu sedacji, napadów drgawkowych oraz przejściowego wzrostu poziomu enzymów wątrobowych zależnych od dawki leku, co wskazuje na konieczność stopniowego zwiększania dawek leku. Nie stwierdzono, jak dotąd, poważnych działań niepożądanych z układu białokrwinkowego.

Porównania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji

Działanie leków drugiej generacji porównywano jedynie w niewielkiej liczbie badań, a mimo to wyniki tych porównań nie są ze sobą zgodne. Dlatego też nie zostały one uwzględnione w niniejszej pracy, której głównym celem jest porównanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji.

2.4. BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI

Badania przeprowadzone w ostatnim czasie dostarczyły mocnych dowodów na skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu schizofrenii i wyraźnie wskazują na to, że w porównaniu do tradycyjnych preparatów, ze stosowaniem tych leków wiąże się mniejsze ryzyko wystąpienia ostrych objawów pozapiramidowych (147). Istnieją także dowody, że leki te cechują się mniejszą zdolnością do wywoływania późnych dyskinez niż leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, oraz że mogą być skuteczne w leczeniu wczesnych postaci późnych dyskinez. Tolerancja tych leków jest zasadniczo lepsza niż leków pierwszej generacji, z kilkoma wyjątkami (takimi jak ryzyko wystąpienia agranulocytozy przy stosowaniu klozapiny i przyrostu masy ciała podczas stosowania różnych leków tej grupy). Ponieważ leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wykazują mniejsze ryzyko wywoływania neurologicznych objawów ubocznych, coraz bardziej powszechna staje się opinia, że powinny być one stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu schizofrenii oraz jako leki z wyboru u pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym (148).

Charakter i zakres korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem leków drugiej generacji nie są jednak w pełni zrozumiałe dla dużej liczby pacjentów. Pomimo że istnieje wiele opinii na temat skuteczności i korzyści płynących ze stosowania leków tego typu, dowody na ich potwierdzenie są bardzo różne, a w niektórych przypadkach niespójne (149–151). Wyniki trzech niezależnych meta-analiz badań, porównujących działanie leków pierwszej i drugiej generacji, wskazują na rozbieżności w interpretacji uzyskanych danych oraz formułowania na ich podstawie zaleceń. Różnice w interpretacji odnoszą się zarówno do oceny bezpieczeństwa, jak i skuteczności tych leków.

Rozbieżności te ilustruje na przykład występowanie objawów pozapiramidowych. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji różnią się między sobą pod tym względem. Przy stosowaniu niektórych leków, na przykład risperidonu, występowanie objawów pozapiramidowych uzależnione jest od dawki, w przypadku innych leków zależność ta nie występuje. Co więcej, po takich lekach, jak klozapina, które wykazują najmniejsze działanie pozapiramidowe, opisano występowanie, chociaż nieczęste, akatyzy i złośliwego zespołu neuroleptycznego. Co więcej niektórzy badacze twierdzą, że różnice pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej i drugiej generacji, wykraczające poza objawy pozapiramidowe, wynikają

głównie z nieodpowiedniego dawkowania i/lub stosowania silnych leków pierwszej generacji w badaniach klinicznych (150). Powszechna krytyka badań III fazy z wykorzystaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wynika z faktu, że porównują one ich działanie jedynie z nielicznymi lekami konwencjonalnymi, co ogranicza możliwość generalizowania wyników. W większości badań porównawczych leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji nie wykazano jednak istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi lekami. I dlatego też porównanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z każdym lekiem pierwszej generacji nie wnosi do dyskusji nic nowego. W dodatku ostatnie badania, w których porównywano sertindol stosowany w różnych dawkach z małą dawką (4 mg) haloperidolu wykazały, że lek drugiej generacji powodował istotnie mniej objawów pozapiramidowych niż haloperidol w dawce 4 mg (127).

O ile nie można definitywnie ocenić skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek i kombinacji leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, to dane pochodzące z fazy I i fazy II badań klinicznych sugerują, że większość leków drugiej generacji (o ile nie wszystkie) jest przynajmniej tak samo skuteczna wobec objawów wytwórczych (o ile nie bardziej) jak leki pierwszej generacji, z którymi były porównywane (chlorpromazyna, flupentiksol, flufenazyna, haloperidol, lewomepromazyna, perfenazyna, tiorydazyna) (152). Niemniej jednak, mimo iż odsetki pacjentów, u których stosowanie leków drugiej generacji wpływa na poprawę stanu zdrowia oraz zakres tego efektu są zróżnicowane, kłozapina pozostaje jedynym lekiem o niezaprzeczalnej skuteczności u tych pacjentów, których objawy można określić jako odporne na leczenie (45, 65, 149, 153–156). Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wydają się być skuteczniejsze niż leki pierwszej generacji wobec objawów negatywnych występujących w przebiegu schizofrenii. Z wyników badań wynika, że leki te w porównaniu do leków pierwszej generacji w mniejszym stopniu wywołują i wpływają na nasilenie wtórnych objawów negatywnych, a wyniki badań koncentrujących się zwłaszcza na objawach negatywnych wprost lub pośrednio wskazują na poprawę w tym zakresie związaną ze stosowaniem leków drugiej generacji (117).

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w dawkach terapeutycznych w zasadzie nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych, a nawet może wywoływać pogorszenie w tym zakresie. Na temat działania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji na funkcje poznawcze dostępnych jest zbyt mało informacji, ale wyniki niektórych badań sugerują, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są skuteczniejsze w zakresie wpływu na funkcje poznawcze niż leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (48, 81, 119, 157). Nie jest jednak do końca jasne, czy przewaga działania leków drugiej generacji wynika bezpośrednio z ich efektu terapeutycznego, czy jest związana z tym, że nie wywołują one nasilonych objawów pozapiramidowych, czy też może ona wynikać z braku niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze, występującego w przypadku leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji.

Istnieją także dowody na to, że leki drugiej generacji mogą wywoływać poprawę w zakresie objawów afektywnych, a szczególnie objawów depresyjnych (80).

Jest to o tyle ważne, że u osób cierpiących na schizofrenię odnotowuje się wysoką częstość występowania depresji i prób samobójczych (choć nie wszystkie samobójstwa występujące u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii można przypisać depresji). Należałoby porównać działanie terapii skojarzonej lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwdepresyjnym (lub ze stabilizatorem nastroju) z wynikiem monoterapii lekiem drugiej generacji w leczeniu zaburzeń nastroju z objawami psychotycznymi i bez nich. Wstępne doniesienia świadczą o wyższości kłozapiny nad lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji w zapobieganiu próbom samobójczym (49), ale niewiele wiadomo na temat skuteczności innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w tym zakresie. Działanie przeciwdepresyjne i korzystny wpływ wobec uporczywych objawów wytwórczych może też mieć pewne znaczenie w zapobieganiu nawrotom.

Z uwagi na korzystną relację ryzyka i korzyści stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji można by oczekiwać większej akceptacji, niż ma to miejsce w przypadku leków pierwszej generacji, i lepszej współpracy pomiędzy pacjentem i lekarzem, a także poprawy jakości życia. Oczekiwania te potwierdzają wyniki badań, których częścią była ocena jakości życia (68, 158–160). Niestety liczba przeprowadzonych badań tego typu wciąż jest niewielka. Chociaż wyniki badań sugerują, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wpływa na poprawę jakości życia, może to wiązać się z istnieniem różnic pomiędzy lekami pierwszej i drugiej generacji w zakresie profilu działań ubocznych oraz skuteczności. Analiza dostępnych danych wskazuje, że korzystne działanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji utrzymuje się również po ustąpieniu ostrej fazy choroby. Dane te pochodzą jednak z badań koncentrujących się na fazie leczenia podtrzymującego, zaś badań długoterminowych jest nadal stosunkowo niewiele.

O ile w porównaniu do leków konwencjonalnych stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrych objawów pozapiramidowych oraz późnych dyskinez, w występowaniu innych objawów ubocznych zachodzą znaczne różnice (5, 161). Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji nie zawsze wykazują się wyższością nad lekami konwencjonalnymi – kłozapina, na przykład wywołuje agranulocytozę (55). Poza tym w porównaniu do placebo i silnych leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, jak np. haloperidol, wiele z nowo opracowanych preparatów powoduje przyrost masy ciała. Pomimo że nie ma jeszcze wystarczających dowodów, aby określić w jakim stopniu poszczególne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji powodują przyrost masy ciała (162) wydaje się, że olanzapina i kłozapina są lekami, które są źródłem największych zmian w tym zakresie, w przeciwieństwie do risperidonu i ziprasidonu (60, 62). Leki drugiej generacji mogą także w inny sposób niż leki pierwszej generacji wpływać na poziom cholesterolu, metabolizm tłuszczów i glukozy.

Literatura zawiera informacje na temat zaburzeń gospodarki węglowodanowej i metabolizmu tłuszczów oraz zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II (62). Jednak jak dotąd dostępnych jest mało informacji, aby można było

jednoznacznie stwierdzić, czy zaburzenia te są rezultatem przyrostu masy ciała, czy wynikają z tego samego mechanizmu, który go powoduje, czy też są od niego niezależne. Poza tym, nieznanne są także konsekwencje medyczne tych zaburzeń ani ich wpływ na wzrost śmiertelności, czy współwystępowanie innych chorób.

Wiele z nowych leków przeciwpsychotycznych wydaje się mieć słabsze działanie sedacyjne i w mniejszym stopniu ograniczają aktywność psychoruchową pacjentów, w porównaniu do niektórych klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Cecha ta dla wielu pacjentów jest zaletą, ale może ona też być źródłem problemów w leczeniu pacjentów w ostrej fazie choroby, silnie pobudzonych oraz agresywnych (147).

Risperidon (116) i amisulprid (25) wpływają na podwyższenie stężenia prolaktyny w osoczu (115), jednak w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, większość leków drugiej generacji powoduje mniej endokrynych działań niepożądanych, związanych z wysokością stężenia prolaktyny w osoczu (włączając w to brak miesiączki). Niewiele wiadomo na temat dysfunkcji seksualnych wywołanych stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. W praktyce klinicznej i w próbach lekowych ten aspekt leczenia jest zwykle całkowicie pomijany, lub ocenę w tym zakresie opiera się na założeniu, że spontanicznie zgłaszane przez pacjentów skargi mogą dostarczyć wiarygodnych informacji. Według Dicksona oraz Glazera (115) przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych zaburzenia sfery seksualnej i reprodukcyjnej są powszechnym zjawiskiem, lecz przykłada się do nich zbyt małą wagę i przeprowadza się zbyt mało badań w tym zakresie. Z relacji pacjentów na temat dysfunkcji seksualnych wynika, że częstość występowania zaburzeń tego typu jest podobna przy stosowaniu haloperidolu i kłozapiny (73). W dodatku dysfunkcje seksualne są przedstawiane często wyłącznie jako skutek podwyższonego stężenia prolaktyny w osoczu. Jednak etiologia dysfunkcji seksualnych jest złożona i hiperprolaktynemia jest tylko jednym z czynników ryzyka (116). Jednym ze skutków normalizującego wpływu atypowych leków przeciwpsychotycznych na stężenie prolaktyny w osoczu oraz ich stosunkowo niewielkiego wpływu na dysfunkcje seksualne, jest wzrost popędu i możliwości prokreacyjnych. Mogą z tego wynikać istotne implikacje dla zdolności zajścia w ciążę podczas leczenia przeciwpsychotycznego.

Wadą leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji jest niedostępność postaci pozajelitowych, a zwłaszcza szczególnie pomocnych w niektórych sytuacjach klinicznych (w poprawie systematyczności leczenia) preparatów o przedłużonym działaniu (depot). W przypadku niektórych leków prace nad postaciami parenteralnymi są na etapie badań klinicznych (niektóre leki są zarejestrowane, np. olanzapina i ziprasidon w zastrzykach, postać risperidomu w mikrosferach i depot aripiprazolu, ale nie wszystkie z nich są dostępne jeszcze w Polsce – przyp. red. polskiej).

Liczba przeprowadzonych badań klinicznych fazy IV (badania po wprowadzeniu leków na rynek) jest niewielka, choć stale rośnie. Większość danych na temat leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji pochodzi z badań klinicznych faz przedrejestracyjnych (II i III), do których włącza się pacjentów spełniających określone kryteria. Podstawową grupę pacjentów stanowiły osoby z rozpoznaniem

przewlekłej schizofrenii, wielokrotnie hospitalizowane, w większości mężczyźni, u których dotąd podawane leki okazywały się nie w pełni skuteczne i u których zazwyczaj niemożliwe było doprowadzenie do pełnej remisji choroby podczas trwania badania. Profile ryzyka i korzyści podawanych leków opracowane były w oparciu o dane odnoszące się do tych grup pacjentów. Poza tym skuteczność leków w badaniach tych mierzona była według ściśle określonych kryteriów i dlatego też uogólnienie wyników tych badań dla całej populacji pacjentów cierpiących na schizofrenię jest problematyczne. Schizofrenia dotyka wielu ludzi, którzy rzadko mogą być zakwalifikowani do badań fazy I i III, np. kobiety, pacjenci z wczesnym początkiem choroby, pacjenci w pierwszym epizodzie psychiatrycznym, pacjenci z wyraźnymi myślami lub tendencjami samobójczymi, pacjenci pobudzeni i wrody wobec otoczenia, pacjenci, u których współwystępują inne zaburzenia psychiczne lub choroby somatyczne oraz pacjenci cierpiący na lekooporne postacie schizofrenii (162). Poza tym wąsko zdefiniowane kryteria oceny skuteczności leczenia stosunkowo niewiele mówią o ciężarze, jakim jest choroba dla rodzin pacjentów, lub o życiu pacjentów ze schizofrenią, o ich zadowoleniu z leczenia (lub jego braku), o ich pragnieniach, możliwościach podjęcia pracy, a także poziomie funkcjonowania poznawczego. Prowadzenie systematycznej dokumentacji uwzględniającej doświadczenia pacjentów i ich rodzin w przebiegu leczenia i jego skuteczności, jest rzadkie. Ponadto w większości analizowanych w niniejszym opracowaniu badań wykorzystano tylko krótkie okresy obserwacji stanu pacjentów. Nie powinno zatem dziwić, że często ich wyniki nie przekładają się na praktykę kliniczną.

Poza tym przeprowadzono jedynie nieliczne rygorystycznie zaprojektowane badania skuteczności leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u dzieci i adolescentów. Kumra przeprowadził jedno kontrolowane badanie skuteczności klozapiny w grupie dzieci i młodzieży w otwartej próbie i wykazał skuteczność olanzapiny w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych wieku dziecięcego (163). Wstępne wyniki oparte na opisach pojedynczych przypadków i ich serii, również wykazały korzystny wpływ stosowania risperidonu u dzieci i młodzieży (123). Nie przeprowadzono żadnych badań kontrolowanych z wykorzystaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (z wyjątkiem klozapiny) w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych u dzieci, ale jest ogromna potrzeba tego rodzaju badań w tej populacji pacjentów narażonej na rozwój zaburzeń psychiatrycznych. Równie mało dostępnych danych jest na temat wykorzystania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu kobiet w ciąży (146).

Niewiele jest też opublikowanych badań na temat stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u pacjentów w podeszłym wieku. Zaawansowany wiek jest jednym z bardziej istotnych czynników ryzyka późnych dyskinez w wyniku podawania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Leki drugiej generacji stosowane są w leczeniu zaburzeń zachowania, pobudzenia oraz objawów psychiatrycznych w przebiegu różnych postaci otępienia, lecz z wyjątkiem risperidonu i olanzapiny, brak jest wystarczających informacji na temat skuteczności innych leków z tej grupy (88, 164, 165). Wydaje się, że klozapina jest

gorzej tolerowana przez osoby w podeszłym wieku, u których stwierdza się wyższe ryzyko występowania agranulocytozy. Ponadto osoby te wymagają zastosowania niższych dawek i wolniejszego zwiększania dawek klozapiny w celu uniknięcia sedacji, zaburzeń świadomości oraz hipotonii ortostatycznej (166).

Należy też wspomnieć o niewielkiej liczbie danych na temat stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu osób z zaburzeniami psychicznymi, mieszkającymi, poza krajami rozwiniętymi. Pomimo braku dobrze prowadzonych badań kontrolowanych, poza krajami rozwiniętymi, leki te często są tam powszechnie stosowane. Bogate doświadczenia kliniczne istnieją na przykład w Chinach, gdzie jednym z leków pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń psychotycznych jest klozapina (167) oraz w Indiach, gdzie popularność risperidonu wciąż rośnie. Jest bardzo prawdopodobne, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leków przeciwpsychotycznych są zależne od kontekstu społeczno-kulturowego. Dostępne są także dane wskazujące na różnice farmakokinetyki leków przeciwpsychotycznych w grupach etnicznych. I tak na przykład, w porównaniu do osób rasy kaukaskiej, u Chińczyków możemy spodziewać się wyższych stężeń w surowicy takich leków, jak risperidon (111), klozapina (168, 169) oraz haloperidol (170), lecz nie olanzapina (171).

Zmiana leczenia z jednego leku na inny jest powszechną praktyką, lecz poświęcono jej stosunkowo niewiele badań klinicznych. Czasami zmiana stosowanego leku jest podyktowana niewystarczającą skutecznością, brakiem tolerancji, a niekiedy też, niestety, czynnikami ekonomicznymi. Na przykład, w krajach rozwijających się pacjenci mogą początkowo otrzymywać bezpłatne próbki leków drugiej generacji, lecz gdy wszystkie próbki zostaną wykorzystane, następuje zmiana leku. W krajach rozwiniętych zmiana leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji na lek pierwszej generacji może nastąpić po wypisaniu pacjenta ze szpitala, jeśli na dany lek nie przysługuje refundacja kosztów zakupu. Pomimo tego, że zmiana stosowanego leku przeciwpsychotycznego jest częstą koniecznością, niewiele jest publikacji zawierających usystematyzowane dane, które można wykorzystać przy planowaniu zmiany leczenia. Szczególnie w przypadku klozapiny, nagłe jej odstawienie może stwarzać wiele problemów i powinno się go unikać (172–175).

Stosowanie tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych, w połączeniu z lekami drugiej generacji, jest powszechne w wielu krajach, choć doświadczenia kliniczne, które uzasadniałyby tę praktykę, są skąpe (176). Wynika to z przekonania lekarzy o tym, że korzystne działanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (np. wysoka skuteczność wobec objawów negatywnych) wpłynie na poprawę skuteczności tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych, które uważa się za „silniejsze” wobec objawów psychotycznych. Jednak oprócz badania przeprowadzonego przez Shiloh i wsp. (176), w którym stosowano sulpiryd do potencjalizacji działania klozapiny u pacjentów niewystarczająco dobrze reagujących na monoterapię, niedostatecznie zbadano skuteczność terapii kombinowanych. Wydaje się, że zarówno klinicyści, jak i naukowcy skłonni są zgodzić się, że żaden lek nie jest „magiczną kulą” przeciw schizofrenii. W konsekwencji coraz częściej

pacjentom przepisuje się dwa leki przeciwpsychotyczne, lub uzupełnia się leczenie przeciwpsychotyczne lekami towarzyszącymi. (Należy uważać, że ta praktyka kliniczna nie opiera się na wynikach żadnych badań kontrolowanych). Praktyka ta może zapowiadać nadejście nowego kierunku rozwoju leków przeciwpsychotycznych, które byłyby przeznaczone nie do monoterapii, lecz do stosowania w charakterze leków towarzyszących.

2.5. PERSPEKTYWY ROZWOJU NOWYCH LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH

Inne postacie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wprowadzone obecnie na rynek

Wielu klinicystów uważa, że brak leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w postaci parenteralnej stanowi poważne ograniczenie w wykorzystaniu klinicznym tych preparatów. Obecnie w postaci iniekcji dostępna jest jedynie klozapina, a i to tylko w niektórych krajach. Postacie do wstrzyknięć olanzapiny i ziprasidonu są zarejestrowane w krajach Unii Europejskiej i w USA, a risperidon w postaci iniekcji o przedłużonym czasie działania znajduje się w ostatniej fazie badania (jest już zarejestrowany w niektórych krajach – przyp. red. polskiej).

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji znajdujące się w fazie rejestracji lub w trzeciej fazie badań klinicznych

Wprowadzenie klozapiny oraz leków drugiej generacji przełamało fatum *Prokrustowego łóża*, w którym przez prawie cztery dekady znajdowała się dziedzina rozwoju nowych leków przeciwpsychotycznych. Wspomagane przez takie innowacje technologiczne, jak intensywny przegląd różnych substancji chemicznych, chemię kombinatoryczną oraz farmakologię molekularną (177), liczba dostępnych strategii rozwoju nowych leków zwielokrotniła się w ostatnich latach. W tym kontekście, wiele substancji zostało zidentyfikowanych jako kandydaci do objęcia roli nowych leków przeciwpsychotycznych. Dwa leki znajdują się w końcowych fazach badań – aripiprazol i iloperidon, a lek o symbolu ORG 5222 jest w fazie zaawansowanej (aripiprazol jest zarejestrowany w USA i Kanadzie przyp. red. polskiej).

Aripiprazol

Aripiprazol jest pochodną chinolonową o wysokim powinowactwie wobec receptorów D₂, a niskim wobec innych izoform receptorów dopaminowych. Posiada on również umiarkowane powinowactwo wobec receptorów 5-HT₂, 1A, 2, 2C (178, 179). Interesujące jest, że w strukturach mózgu aripiprazol posiada częściowe działanie agonistyczne na autoreceptory dopaminergiczne oraz antagonistyczne działanie na niektóre postsynaptyczne receptory D₂ (180, 181). Profil przedkliniczny aripiprazolu sugeruje brak objawów pozapiramidowych oraz ryzyka wywoływania późnych dyskinez, a także obniżenie uwalniania prolaktyny (180, 182, 183). Czas półtrwania leku u ludzi mieści się w granicach od 44 do 70 godzin.

Aripiprazol przechodzi obecnie przez III fazę badań klinicznych. W trakcie wstępnych badań klinicznych wykazano skuteczność nowego leku w stosunku objawów wytwórczych, jak i negatywnych. Mimo iż, zgodnie z obecnie uznawanymi poglądami, substancja o tak selektywnym działaniu na receptory D2 powinna powodować poważne objawy pozapiramidowe oraz zwiększać poziom prolaktyny, nie stwierdzono tego rodzaju działań niepożądanych w warunkach klinicznych (178, 179, 184). Co więcej przyrost masy ciała związany z działaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, wydaje się być w tym przypadku mniej wyraźny lub nieobecny. Aripiprazol odróżnia się od innych leków mechanizmem działania farmakologicznego i może być pierwszym przedstawicielem leków „trzeciej generacji”.

Iloperidon

Iloperidon jest pochodną piperydynylo-benzoksazolową o perfekcyjnym powinowactwie wobec receptorów 5-HT_{2A}, noradrenergicznych alfa₁ oraz alfa_{2c}, D₂, D₃, a także 5HT_{1A} (185). Badania przedkliniczne wskazują na to, że substancja ta posiada właściwości przeciwpsychotyczne oraz nie wywołuje objawów pozapiramidowych ani późnych dyskinez. Okres półtrwania wynosi w organizmie ludzkim około 17 godzin (186). Badania kliniczne ujawniły, że lek ten jest skuteczny w leczeniu objawów psychopatologicznych, podczas gdy częstość powodowania działań pozapiramidowych jest porównywalna z placebo. Iloperidon nie powoduje również wzrostu poziomu prolaktyny i wywiera ograniczony wpływ na masę ciała.

ORG 5222

ORG 5222 jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, wykazującym działanie przeciwpsychotyczne, anksjolityczne oraz przeciwdepresyjne w modelach behawioralnych zaburzeń psychicznych. Jest przy tym silniejszym antagonistą receptora D₂ niż obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji. ORG 5222 odznacza się również wysokim powinowactwem do receptorów D₁, D₂ oraz D₄. Sugeruje się, że antagonizm w stosunku do receptorów D₃ jest pomocny w łagodzeniu objawów negatywnych schizofrenii. ORG 5222 działa antagonistycznie głównie wobec receptorów serotoninowych 5HT_{2A} oraz 5HT_{2C}, choć także jest antagonistą receptorów 5HT₆ i 5HT₇. ORG 5222 działa jako częściowy agonista receptorów 5HT_{1A}. Dodatkowo lek ten cechuje się wysokim powinowactwem wobec receptorów H₁ i α₂ (podobnie jak kłozapina), ORG 5222 nie posiada właściwości antycholinergicznyc (187–191).

Perspektywy rozwoju nowych leków

Znajdujące się obecnie na rynku leki przeciwpsychotyczne mogą być wstępnie podzielone na trzy grupy farmakologiczne: konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne cechujące się wysokim powinowactwem wobec receptorów D₂ (np. chlorpromazyna, haloperidol), leki drugiej generacji o niskim powinowactwie wobec receptorów D₂ i wyższym powinowactwie wobec wielu innych receptorów (rów-

niez innych neuroprzebiegów), leki drugiej generacji o wysokim powinowactwie wobec receptorów D2 i serotoninowych 5HT2 (np. risperidon). Leki znajdujące się w fazie badań cechują się znacznie szerszym wachlarzem działań farmakologicznych oraz mechanizmów działania. Należą tu leki, które nie działają na receptory dopaminowe, a wykazują aktywność wobec receptorów peptydowych, glutaminergicznych, substancji P, lub receptorów wewnątrzkomórkowych (192). Większość z tych preparatów znajduje się we wczesnych fazach badań i w związku z tym wiele lat dzieli je od możliwości zastosowania klinicznego.

Tempo rozwoju nowych leków, mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń psychiatrycznych, które uległo znacznemu przyspieszeniu w ciągu ostatniej dekady, prawdopodobnie pozostanie nadal wysokie w dającej się przewidzieć przyszłości. Możemy zatem oczekiwać powstawania wielu nowych leków, być może lepszych od dotychczas stosowanych, których rzeczywista wartość kliniczna będzie musiała być potwierdzona w licznych starannie zaprojektowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, także z uwzględnieniem oceny ich przydatności przez chorych.

3. KONTEKST STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI: MOŻLIWOŚCI I OGRANICZENIA

Schizofrenia jako choroba jest problemem istotnym z punktu widzenia publicznej opieki zdrowotnej. Chociaż częstość jej występowania jest stosunkowo niska, przewlekły przebieg sprawia, że jej rozpowszechnienie jest duże. Choroba ta może prowadzić do upośledzenia funkcjonowania chorego oraz do niepełnosprawności. Jest to poważna choroba w kontekście swojego wpływu na osoby chore oraz członków ich rodzin. Piętno związane ze schizofrenią dodatkowo utrudnia rehabilitację oraz reintegrację społeczną pacjentów.

W okresie przed wynalezieniem leków „neuroleptycznych” dostępne metody leczenia były mało skuteczne i często powodowały poważne objawy uboczne. Podstawową odpowiedzią publicznej służby zdrowia wobec problemu schizofrenii było sprawowanie ścisłego nadzoru nad pacjentami oraz umieszczenie ich w szpitalach. Miało to na celu ochronę pacjentów przed niewłaściwym traktowaniem przez członków społeczeństwa, a także ochronę społeczeństwa przed nieprzewidywalnym zachowaniem pacjentów. Tego rodzaju formy leczenia rzadko dawały chorym szansę na rehabilitację i powrót do zdrowia, co z kolei prowadziło do traktowania opieki nad psychicznie jako mało ważnej i do stopniowego pogarszania się jej warunków, liczba wysoko wykwalifikowanego personelu medycznego ulegała redukcji, występowały częste przypadki gwałcenia praw pacjentów i zaniedbywania ich potrzeb.

Od lat 50. XX wieku, szczególnie po wprowadzeniu do leczenia chlorpromazy i innych leków przeciwpsychotycznych, sytuacja uległa poprawie, jednak psychiatria wciąż nie była uznawana za ważną dziedzinę medycyny, a warunki leczenia i, co szczególnie trudne do zaakceptowania, warunki życia osób cierpiących na zaburzenia psychiczne były bardzo niekorzystne. W tym okresie opieka psychiatryczna miała mniejsze znaczenie w krajach rozwijających się, niż w krajach rozwiniętych. Z drugiej jednak strony, w krajach rozwijających się dużą wagę przykładano do podstawowej opieki medycznej, która często zawierała w sobie elementy opieki psychiatrycznej.

Podczas ostatnich dziesięciu lat odnotowano wzrost zainteresowania przestrzeganiem praw człowieka w różnych grupach społecznych, między innymi w grupie osób chorych psychicznie. Opracowano różne dokumenty, w których apelowano do rządów i społeczeństw o zapobieganie nadużyciom w stosunku do osób cierpiących na choroby psychiczne i zapewnienie im odpowiedniej opieki. Wskazuje na to zwłaszcza uchwała podjęta przez Organizację Narodów Zjednoczonych (UN 119), szczególnie podkreślającą ochronę praw osób cierpiących na choroby psychiczne, która zawiera jako jedno z praw człowieka, prawo do leczenia. Organizacje pozarządowe również opublikowały szereg deklaracji i oświadczeń na ten

temat (m.in. Europejskiej Federacji Towarzystw Rodzin Ludzi Chorych Psychiczenie (*EUFAMI*), Deklaracja Sztokholmska z 1999 roku. Chociaż w deklaracji tej jasno stwierdzono, że prawa człowieka oraz opieka nad pacjentami chorymi psychicznie są zaniebdywane, to publikacja materiałów tego typu ma duże znaczenie, ponieważ wskazuje na wzrost świadomości o potrzebie działania.

Wraz z postępowaniem w leczeniu psychiatrycznym nastąpiły zmiany również w myśleniu o opiece zdrowotnej. Wzrosło zainteresowanie skutecznością nowych metod leczenia jeszcze przed ich wprowadzeniem, jakością leczenia, badaniami nad etycznymi aspektami leczenia i świadczonych usług medycznych, rozwojem partnerskich relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, ujawnianiem informacji o możliwych objawach ubocznych leczenia. Podczas gdy powyższe tendencje zarysowały się wyraźnie we wszystkich krajach uprzemysłowionych, postęp w krajach rozwijających się był zahamowany z powodu różnych problemów, od ograniczeń materialnych począwszy poprzez wojny oraz kryzysy polityczne do rosnącego zagrożenia znanymi chorobami zakaźnymi, takimi jak gruźlica.

Poprawa metod leczenia oraz kształtowanie świadomości potrzeb ochrony praw człowieka nie będą, jak się wydaje, wystarczająco skuteczne bez wprowadzenia niezwykle istotnego trzeciego elementu – przełożenia danych epidemiologicznych z dziedziny psychiatrii na terminy ekonomiczne. Z powszechnym zaskoczeniem spotkały się ostatnio wyniki badań wskazujących na istotną rolę chorób psychicznych w kształtowaniu obciążenia, jakie na całym świecie sprawiają problemy zdrowotne. Wśród dziesięciu najważniejszych przyczyn niesprawności w perspektywie globalnej nie mniej niż pięć stanowią zaburzenia psychiczne: schizofrenia znajduje się na dziewiątym miejscu tej listy (193).

Wnioski z analiz przedstawionych tu problemów okazały się pozytywne dla programów koncentrujących się na ochronie zdrowia psychicznego. Pod auspicjami Amerykańskiej Organizacji Zdrowia (*Panamerican Health Organization*) rozpoczęto na przykład intensywny program walki z depresją na kontynencie amerykańskim, zaś Dyrektor Generalny Światowej Organizacji Zdrowia zobowiązał państwa członkowskie do uznania znaczenia programu ochrony zdrowia psychicznego oraz do intensyfikacji prac w tej dziedzinie. Bardzo prawdopodobne jest, że opierając się na znaczeniu tego problemu i możliwościach skutecznego działania rządy innych krajów podążą tym śladem i nadadzą priorytet programom ochrony zdrowia psychicznego.

Prawdopodobieństwo, że w najbliższych latach programy te nabiorą większego znaczenia zwiększa potrzebę badań różnych czynników związanych z wprowadzeniem i stosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Wyższy priorytet będzie wiązał się z większą ilością środków, ale i z surowszymi kryteriami ich przyznawania. Obejmują one: (1) przedstawienie dowodów na skuteczność proponowanego działania; (2) przedstawienie analizy kosztów oraz oczekiwanej skuteczności takich interwencji obejmującej usunięcie objawów, poprawę jakości życia oraz integracji społecznej; (3) zapewnienie odpowiedniej jakości usług świadczonych w ramach opieki psychiatrycznej; (4) nawiązanie współpracy z tymi, których zaangażowanie może okazać się istotne w realizacji programu;

(5) przestrzeganie praw człowieka i zasad etycznych w procesie świadczenia usług medycznych, prowadzenia badań naukowych oraz edukacji, oraz (6) ocena badań według kryterium ogólnego wpływu na poprawę zdrowia publicznego. Poniższe rozdziały omawiają te problemy w kontekście stosowania leków przeciwpsychoetycznych drugiej generacji.

3.1. KOSZTY ORAZ RELACJA KOSZTY – SKUTECZNOŚĆ LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI

Koszty związane ze schizofrenią

W kilku krajach oceniono całość kosztów ponoszonych w związku ze schizofrenią, oraz poszczególne elementy kosztów. Opublikowano szereg badań nad kosztami ponoszonymi w związku ze schizofrenią: Gunderson i Mosher (194), Rice i Miller (195), Wyatt i wsp. (196) w USA, we Francji – Rouillon i wsp. (197), w Belgii – de Hert i wsp. (198,199), w Wielkiej Brytanii – Davies i Drummond (200), Knapp (201), Guest i Cookson (202), w Austrii – Andrews i wsp. (203), Langley-Hawthorne (204), w Niemczech – Kissling i wsp. (205), w Kanadzie – Wasylenki (206) i Goeree i wsp. (207), w Holandii – Evers i Ament (208), w Norwegii – Rund i Ruud (209), w Szwecji – Jonsson i Walinder (210), Sulejman i in. W Nigerii (211), Shah i Jenkins (212).

Wpływ schizofrenii na system opieki zdrowotnej oraz inne systemy zależy od struktury tych systemów i od zaangażowania państwa w proces leczenia i podtrzymania ogólnego. Należy o nich pamiętać przy planowaniu wydatków w krajach rozwijających się.

Analizując międzynarodowe dane o kosztach wiążących się z chorobą można wysnuć poniższe wnioski:

Łączne koszty związane ze schizofrenią są wysokie, fakt ten jednak jest rzadko brany pod uwagę przez osoby podejmujące decyzje w służbie zdrowia i innych decydentów. W związku z przewlekłym charakterem choroby i ograniczeniami dostępnymi obecnie metod leczenia, obserwuje się tendencje do utrzymywania się tych wysokich w perspektywie czasu wydatków. Dlatego też koszty związane ze schizofrenią stanowią znaczne obciążenie dla budżetu służby zdrowia. Na przykład w Wielkiej Brytanii 3% łącznych wydatków państwowej służby zdrowia (*National Health Service – NHS*) to wydatki związane z opieką nad pacjentami cierpiącymi na schizofrenię (200), podczas gdy można oczekiwać, że koszty związane z tą jednostką chorobową mogą wynosić od 1,5% do 3% łącznych wydatków służby zdrowia (197, 208).

Stosunkowo dużą część budżetu na wydatki związane z hospitalizacjami pochłania leczenie szpitalne pacjentów cierpiących na schizofrenię, a średnio 1/3 – 2/3 wszystkich kosztów służby zdrowia związanych ze schizofrenią to koszty związane z hospitalizacją, nawet w krajach, w których zredukowano liczbę przyjęć do szpitali psychiatrycznych. Na przykład we Włoszech koszty hospitalizacji stano-

wią 41% wydatków (213), 38% w Niemczech (214), 54% w Kanadzie (207). Mogą występować znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi częściami kraju (215).

Trudniejsza do ustalenia, lecz często nie mniej ważna, jest wysokość kosztów związanych z funkcjonowaniem innych organizacji i instytucji sektora publicznego. Wśród tych kosztów warto zwrócić uwagę na koszty organizacji pomocy społecznej, systemu opieki środowiskowej oraz wymiaru sprawiedliwości. Na przykład w USA 2,7% wszystkich bezpośrednich kosztów związanych ze schizofrenią jest ponoszone przez wymiar sprawiedliwości (195), wyłączając z tego koszty ponoszone przez ofiary przestępstw popełnianych przez pacjentów psychiatrycznych. W zależności od struktury systemu wydatków w poszczególnych regionach kraju, część kosztów ponoszona jest przez organizacje dobroczynne, organizacje pozarządowe i organizacje prywatne, prowadzące działalność niezarobkową, będące usługodawcami, bądź sponsorami. W niektórych krajach, szczególnie w krajach rozwijających się, wkład finansowy organizacji pozarządowych jest większy niż instytucji państwowych (zarówno co do zakresu, jak i jakości oferowanego wsparcia).

Powszechnie wiadomo, że rodziny i opiekunowie osób cierpiących na schizofrenię oraz społeczność w której żyją również ponoszą dość wysokie „ukryte” lub „pośrednie” koszty związane z chorobą (216). Bardzo często chorzy mają trudności z zatrudnieniem, wysoka w grupie tej jest śmiertelność i obciążenie rodziny w związku z chorobą. Następstwa schizofrenii pociągają za sobą koszty, wysokość których może być jednak trudna do ustalenia. Tam, gdzie się to udało, koszty pośrednie mogą być równie wysokie lub nawet wyższe niż bezpośrednie koszty związane z leczeniem i wsparciem (195, 205, 211, 215, 217)). Nie ma jednak zgodności co do sposobu pomiaru wysokości kosztów związanych z niską produktywnością (utrata pracy) oraz czasem poświęcanym przez opiekunów, a różne założenia mogą prowadzić do różnych wyników (207).

Wreszcie, do kosztów związanych ze schizofrenią należą także „koszty” w potocznym tego słowa znaczeniu, takie jak dyskomfort, ból, pogorszenie jakości życia, które łatwo przeliczyć na konkretne kwoty. Niemniej jednak powinny być one brane pod uwagę przy dyskusji na temat metod leczenia schizofrenii.

W świetle tych wysokich i różnie definiowanych kosztów, kwestia dostępności finansowej leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji nabiera innej wymowy. Bez wątpienia, ze stosowaniem tych leków wiążą się znacznie wyższe wydatki niż ze stosowaniem konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych i aby stosowanie tych leków było szerokie, środki budżetowe przeznaczone na wydatki związane z zakupem leków muszą być wyższe. Niemniej jednak, w stosunku do całości kosztów związanych ze schizofrenią, koszty wynikające bezpośrednio z wydatków na leki są stosunkowo niewielkie. Najbardziej optymistyczne szacunki, w przypadku krajów Europy Zachodniej, stosunek ten przedstawiają pomiędzy 4% a 6% łącznych bezpośrednich kosztów opieki zdrowotnej (197, 214, 218). Są też i wyjątki: w badaniu holenderskim procent poniesionych kosztów (1,1%) był niższy (pomimo że w budżecie służby zdrowia w krajach Beneluksu uwzględnia się długoterminową opiekę nad pacjentami w podeszłym wieku, co znacząco podnosi koszty), natomiast w badaniach niemieckich i hiszpańskich (205, 215) procent poniesionych

wydatków był nieco ponad przeciętną. Stosunek kosztu leków do całości kosztów w krajach rozwijających się jest większy niż w krajach rozwiniętych.

Na tym etapie należy wspomnieć o tym, że wyższe koszty nowych leków ponoszone są jedynie przez jedną część całego systemu opieki zdrowotnej (przy najbardziej ogólnej interpretacji). Dlatego też, wyższy koszt leków będzie miał proporcjonalnie większy wpływ na niektóre komponenty systemu opieki zdrowotnej (np. budżety aptek).

Redukcja kosztów

Pierwszą konsekwencją przepisywania leków drugiej generacji zamiast konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych jest wzrost wydatków na leki, dla których przeciwwagą mogą być oszczędności w innych sferach. Dane na temat właściwości leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, które pozwalają na redukcję kosztów wynikają z następujących źródeł: badań symulowanych; modeli drzewa decyzyjnego w odniesieniu do danych klinicznych; kosztów obliczonych na podstawie danych klinicznych, danych wynikających z opinii ekspertów; badań „lustrzanych” („przed i po”), w których obserwacje pacjentów prowadzone są przed i po rozpoczęciu stosowania danego leku; badań naturalistycznych polegających na obserwacji pacjentów leczonych w zwykłych warunkach przy pomocy różnych leków i metod: randomizowanych kontrolowanych badań prospektywnych (RBK), porównujących działanie leków drugiej generacji w stosunku do placebo lub konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych.

Każdy z wyżej wymienionych typów badań ma swoje mocne i słabe strony. Randomizowane kontrolowane badania prospektywne pomagają, na przykład, kontrolować całą gamę czynników wpływających na wykorzystanie środków (w tym także finansowych) oraz na wyniki leczenia. Jednak z drugiej strony, aby uogólnić wyniki analiz ekonomicznych, należy je oprzeć na realnych danych, które z kolei sugerują model naturalistyczny, polegający na obserwacji pacjentów. Do opracowania najlepszych wskazówek, które mogą być wykorzystane w praktyce oraz przy kształtowaniu standardów postępowania, należy zebrać i przeanalizować dane uzyskane z różnych źródeł. Jest to szczególnie istotne przy ocenie parametrów ekonomicznych.

Informacje na temat wysokości kosztów dodatkowych związanych z zakupem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji oraz oszczędności w zakresie usług innego typu są dość spójne, ale większość pochodzi z niekontrolowanych badań typu „przed i po” (lustrzanych), na interpretację których wpływać mogą czynniki związane z kryteriami doboru pacjentów do badania, a także wyniki podobnych badań przeprowadzonych w przeszłości. Pomiar kosztów w tych badaniach obejmuje dosyć wąski przedział. Jednak na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że wyższe koszty związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji są równoważone, a w niektórych przypadkach znacznie przewyższane, przez oszczędności w innych sektorach opieki zdrowotnej. Podobne okazały się wyniki badań typu lustrzanego porównujące kontrolne

grupy pacjentów, które stanowią solidniejszą podstawę dla oceny redukcji kosztów. Oszczędności w służbie zdrowia równoważą lub przewyższają koszty związane z zakupem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (219–222). Tendencję tę odnotowuje się w niektórych krajach, w których leki te zostały dopuszczone do użytku na tyle wcześnie, że pozwoliło to już na ocenę kształtowania się kosztów. Na przykład badanie przeprowadzone we Francji wykazało, że pacjenci otrzymujący amisulpryd są mniej podatni na nawrót choroby, a z ich leczeniem wiązały się mniejsze koszty niż z leczeniem pacjentów otrzymujących haloperidol; główna różnica kosztów wynikała z krótszych hospitalizacji (223). Wiele badań odnotowuje korzyści wynikające z redukcji kosztów związane ze stosowaniem klozapiny, powodujące jej przewagę nad konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi (lub brak wpływu na wysokość kosztów): Jönsson i Wälinder (210), Honigfeld i Patin (190), Meltzer i wsp. (1993), Aitchinson i Kerwin, Geronimi-Ferret i wsp., oraz Percudani i wsp. (224–228). Istnieje również szereg badań, w których nie stwierdzono ograniczenia kosztów leczenia netto po zastosowaniu risperidonu w porównaniu do leków konwencjonalnych – Albright i wsp. (229), Keegan i wsp. (230), Finley i wsp. (231), Guest i wsp. (232), Hart i wsp. (233), Nightengale i wsp. (219), Schiller i wsp. (220) (patrz. także przegląd piśmiennictwa – Foster i Goa (234)). Znacznie mniej badań poświęcono redukcji kosztów leczenia w przypadku olanzapiny. Tym niemniej wykazano istnienie oszczędności netto związanych z zastosowaniem tego leku w badaniu Sacristana i wsp. (235), a także w badaniu prospektywnym Hamiltona i wsp. (236).

Wszystko to sprawia, że koszty zastosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji są niższe już w pierwszym roku po zmianie leczenia. Do chwili obecnej, niewiele badań, których wyniki zostały opublikowane, uwzględniło grupę kontrolną, a żadne z badań przy analizie wysokości kosztów nie brało pod uwagę kosztów innych, niż ponoszone przez system służby zdrowia. Jeżeli zostałyby przeanalizowane wszystkie koszty: prawdopodobnie okazałoby się, że oszczędności byłyby jeszcze większe

Przede wszystkim oszczędności wynikające ze stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wiązałyby się z możliwością znalezienia i utrzymania płatnej pracy. Na taką tendencję wskazują wyniki prospektywnego badania porównującego działanie olanzapiny i haloperidolu (237).

Relacja pomiędzy kosztami leczenia a jego skutecznością

Oszczędności związane ze stosowaniem leków drugiej generacji są ważne, ale nie najważniejsze. Może być i tak, że całkowity koszt stosowania nowoczesnych leków jest wyższy niż konwencjonalnych, ale jeżeli przynosi większe korzyści dotyczące poprawy objawowej, skutków ubocznych, funkcjonowania społecznego, jakości życia, itp., wtedy leczenie przy użyciu nowoczesnych leków należy oceniać na podstawie relacji pomiędzy kosztami a skutecznością leczenia.

Policzenie kosztów związanych ze schizofrenią jest łatwiejsze niż poszukiwanie dowodów na redukcję kosztów, co z kolei jest łatwiejsze niż ocena relacji

między kosztami leczenia a jego skutecznością. Ocena ta wymaga uzyskiwania danych na temat skuteczności leczenia (element oceny „skuteczności”), których nie wymaga analiza redukcji kosztów. Poza tym, analiza redukcji kosztów może być przeprowadzona retrospektywnie przy użyciu dostępnych baz danych, natomiast ocena relacji pomiędzy kosztami leczenia a jego skutecznością prawie na pewno będzie wymagała analizy danych zbieranych w trakcie badań prospektywnych.

Dlatego też nie dziwi fakt, że liczba informacji na temat stosunku pomiędzy kosztami leczenia a jego skutecznością zebranych w różnych krajach jest niewielka. Wskazana jest w związku z tym ostrożność przy wyciąganiu wniosków na ich podstawie. Nie wszystkie badania wymienione poniżej rejestrowały koszty tak wszechstronnie, jak wielostronny jest wpływ schizofrenii na sfery życia nie związane z placówkami służby zdrowia, na pacjentów, ich rodziny i szeroko pojmowane społeczeństwo. Zakres zarejestrowanych wyników jest także niepełny. Jednak dostępne są wyniki istotnych badań, porównujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji z konwencjonalnymi. Oprócz badań przytoczonych poniżej przegląd Revickiego (238), Fostera i Goa (234, 239), które podsumowują wyniki i oceniają je w kontekście innych prac.

Klozapina. Essock i wsp. (67) przeprowadzili randomizowaną otwartą próbę leczenia klozapiną w porównaniu do tradycyjnego leczenia w trzech dużych szpitalach stanowych w USA. Nie stwierdzili różnic w nasileniu objawów na poziomie funkcjonowania, lecz stosowanie klozapiny wiązało się z redukcją powtórnych hospitalizacji, mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych oraz zachowań impulsywnych. Koszt stosowania klozapiny nie różnił się, od kosztu leczenia klasycznymi neuroleptykami, co doprowadziło autorów do wniosku, że stosunek kosztów do skuteczności u chorych hospitalizowanych jest stały (240). W badaniu randomizowanym Rosenheck i wsp. (68, 69) porównali leczenie klozapiną i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, którzy w roku poprzedzającym badanie przebywali w szpitalu od 30 do 364 dni. Odnotowano pewną poprawę w zakresie niektórych objawów oraz jakości życia w trakcie leczenia klozapiną (przy wykluczeniu z analizy danych pacjentów z próby krzyżowej zmiany leczenia), zmniejszenie liczby dni hospitalizacji oraz mniej objawów ubocznych. Koszty, które szacowano w dość nowoczesny sposób, okazały się nieco niższe w trakcie leczenia klozapiną. Zastosowanie tego leku wiązało się również z redukcją kosztów: hospitalizacji, przewlekłych pobytów w szpitalu oraz związanych z przestępczością, ze zwiększeniem dochodów z pracy pacjentów, ale również zwiększeniem kosztów opieki ambulatoryjnej (każdy z wymienionych efektów był niewielki, ale znaczący statystycznie). W późniejszych dokładnych analizach mniejszych grup pacjentów wykazano, że w przypadku osób, które przed wprowadzeniem klozapiny były wielokrotnie hospitalizowane w oddziałach całodobowych stwierdzono „znaczącą redukcję w zakresie korzystania z psychiatrycznej opieki szpitalnej oraz związanych z tym kosztów”, a także redukcję łącznych kosztów opieki medycznej [patrz str. 569 z (69)]. Leczenie klozapiną pacjentów

z lekoopornymi postaciami choroby, którzy w małym stopniu korzystali z całodobowych oddziałów psychiatrycznych, nie było związane z oszczędnościami finansowymi, lecz spowodowało za to poprawę kliniczną ich stanu (69).

Olanzapina. Ostatnio opublikowano dane farmakoekonomiczne dotyczące amerykańskiej podgrupy chorych badanych w międzynarodowym randomizowanym badaniu porównującym olanzapinę z haloperidolem, w ciągu 6 tygodni leczenia w ostrej fazie choroby. Koszty związane z zastosowaniem olanzapiny były znacząco niższe. Łączny koszt opieki medycznej w przypadku pacjentów leczonych olanzapiną (w przypadku pacjentów pozytywnie reagujących na leczenie) były również niższe w 46-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego (236). Wyższe koszty leku w przypadku olanzapiny, były zredukowane dzięki niższym współczynnikom wykorzystania usług opieki szpitalnej i ambulatoryjnej. Stwierdzono, że w dłuższej perspektywie zastosowanie olanzapiny wiązało się z obniżeniem łącznych kosztów opieki medycznej, lecz różnica okazała się nieistotna statystycznie. Przy użyciu odmiennej metody analizy danych Obenchain i Johnstone (241) uznali, że koszty długoterminowe były znacząco niższe w grupie leczonej olanzapiną.

Tunis i wsp. (242) stosując współczynnik relacji pomiędzy kosztami leczenia a jego skutecznością, na podstawie metod pomiaru jakości życia związanych z opieką medyczną, takich jak kwestionariusz SF36 wykazali przewagę olanzapiny w relacji do leku porównawczego. Revicki i wsp. (160) oraz Hamilton i wsp. (243) donieśli o zmianach w zakresie wyników leczenia oraz jakości życia w przypadku pacjentów z 11 krajów uczestniczących w tym samym badaniu: stosowanie olanzapiny było związane z większą poprawą jakości życia zarówno w fazie leczenia aktywnego i podtrzymującego, jak i z niższym kosztem. Dodatkowo okazało się, że znacząco więcej pacjentów leczonych olanzapiną powróciło do zarobkowej pracy w okresie leczenia podtrzymującego (237, 243), co potencjalnie zmniejsza pośrednie koszty związane z chorobą.

Risperidon. Danych z prospektywnych randomizowanych badań kontrolowanych, porównujących leczenie risperidonem i konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi, dotąd nie opublikowano, ale przedstawiono rezultaty w abstraktach kongresowych oraz w posterach (121, 244). Wyniki te są zgodne z uzyskanymi w przypadku kłozapiny i olanzapiny. Mahmoud i wsp. (244) stwierdzili obecność nieco wyższych kosztów opieki psychiatrycznej w grupie z risperidonem w badaniu prospektywnym, w którym wykorzystano, analizowano dane o wszystkich chorych włączonych do badania. W analizie wyników uzyskanych przez pacjentów, którzy utrzymali pierwotne leczenie wykazano pierwszą redukcję kosztu. W badaniu tym nie dokonano pomiarów żadnych innych kosztów. Wyniki leczenia risperidonem były lepsze. W innym prospektywnym randomizowanym badaniu Csernansky i wsp. (121) nie obliczali kosztów jako takich, ale oceniali wynik leczenia wystąpieniem nawrotów choroby, co wydaje się ściśle wiązać z kosztami leczenia. Stwierdzono, że u leczonych risperidonem ryzyko wystąpienia nawrotu było mniejsze a czas do wystąpienia nawrotu, w porównaniu do

pacjentów leczonych haloperidolem, dłuższy zaś poprawa kliniczna była większa a liczba objawów ubocznych mniejsza.

Ogólnie rzecz biorąc, nawet ta mała (choć ciągle rosnąca) liczba prac farmako-ekonomicznych zdaje się wskazywać na korzystniejszy stosunek skuteczności do poniesionych kosztów leczenia przy użyciu leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji: wykazano większą skuteczność, mniej objawów ubocznych i niższe koszty ogólne. Jednak dostępne dane zawierają niewiele wskazówek co do sposobu wyboru poszczególnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji na podstawie analizy ekonomicznej.

Bariery ekonomiczne

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn stosunkowo niskiego stopnia wykorzystania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w wielu krajach. Należą do nich: brak wiedzy na temat ich skuteczności, konserwatyzm w stosowaniu leków wynikający z zadowalających doświadczeń ze stosowania leków konwencjonalnych i obaw przed zakłóceniem stabilnego reżimu leczenia. Ale, czy w związku z dużą ceną leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, można też mówić o przyczynach ekonomicznych?

Oczywiście, pojawiły się doniesienia, że w związku z wyższymi cenami leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji komitety zajmujące się rozliczaniem budżetów aptek, oraz organy wyższego szczebla (czasami krajowego) nie wydawały decyzji o refundacji niektórych leków tej klasy. Powszechnym problemem jest też fakt, że wydatki na leki drugiej generacji i oszczędności związane ze stosowaniem tych leków odnoszą się do różnych budżetów. W świecie, w którym skuteczność działania jest oceniana i wynagradzana na podstawie wyników, nierówne i niekonsekwentne rozłożenie obciążenia i korzyści może spowodować, że wprowadzenie do użycia nowych metod leczenia napotka na swej drodze poważne przeszkody. Barię samą w sobie może być też fakt, że do redukcji kosztów dochodzi po upływie czasu. Monitoring wydatków na leczenie pacjenta powinien być wielopoziomowy i powinien uwzględniać obniżenie kosztów związane z redukcją potrzeby hospitalizacji oraz obniżenia wydatków sektora publicznego wynikających ze zdolności pacjenta do podjęcia zarobkowej pracy. Dlatego też lekarze praktycy i inni specjaliści powinni przekonywać organy zajmujące się rozdzielaniem środków budżetowych oraz monitorowaniem ich wykorzystania, że chociaż oszczędności finansowe związane ze stosowaniem nowych metod leczenia nie będą widoczne od razu, to warto w nie inwestować.

Dostępne dane na temat kosztów związanych ze schizofrenią, oszczędności wynikające ze stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji oraz relacji kosztów i skuteczności z nimi związanej, pochodzą prawie wyłącznie z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej, Australii i Azji. O ile dane psychofarmakologiczne i kliniczne z różnych krajów są zazwyczaj łatwo dostępne i łatwo dają się zaadaptować do różnych systemów, nie można tego samego powiedzieć o danych finansowych. Jeżeli systemy opieki zdrowotnej są w zasadzie bardzo do

siebie podobne, jak można by przypuszczać w odniesieniu do Europy Zachodniej, to na przykład dane z jednego kraju powinny odpowiadać sytuacji w innym kraju. Jednak tych „międzynarodowych” danych nie można raczej wykorzystać w stosunku do sytuacji państw rozwijających się, gdzie koszty usług o kluczowym znaczeniu znacząco się różnią. Ma to miejsce w przypadku krajów rozwijających się, gdzie koszty hospitalizacji są dużo niższe w porównaniu do kosztów opieki środowiskowej i stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Istotną barierą ekonomiczną związaną ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w krajach rozwijających się jest więc zależność występująca między poszczególnymi rodzajami kosztów. Redukcja kosztów leczenia przy stosowaniu leków tego rodzaju może być mniejsza z uwagi na ich wysoką cenę w stosunku do kosztów hospitalizacji pacjenta. Podejście pragmatyczne zakłada, że relacja między kosztami i skutecznością powinna mieć większe znaczenie niż redukcja ogólnych kosztów leczenia, jednak nie dzieje się tak w praktyce, gdyż podejmowane decyzje uzależnione są od sytuacji politycznej, a skuteczność działań oceniana jest w perspektywie krótkoterminowej.

3.2. JAKOŚĆ OPIEKI PSYCHIATRYCZNEJ I ZAPEWNIENIE JEJ ODPOWIEDNIEGO POZIOMU

Zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, znaczna liczba osób z problemami psychicznymi szuka pomocy w placówkach świadczących podstawową opiekę zdrowotną (w ośrodkach niespecjalistycznych), a osoby z poważnymi zaburzeniami psychicznymi także często w pierwszym rzędzie trafiają do lekarzy pierwszego kontaktu. Do niedawna leczenie zaburzeń psychicznych postrzegano jako domenę zastrzeżoną dla wyspecjalizowanych lekarzy psychiatrów. Wciąż w wielu krajach programy szkoleniowe studentów medycyny z zakresu psychiatrii są dość skąpe. Ograniczają się jedynie do wykładów, a zupełnie nie uwzględniają nabywania umiejętności, pozwalających na prawidłowe rozpoznawanie zaburzeń i samodzielne prowadzenie leczenia. Obecnie stosowane metody leczenia zostały opracowane dopiero w ostatnich latach, a podstawowe szkolenia w zakresie psychiatrii nie wystarczają do rozwinięcia zainteresowań oraz pogłębiania wiedzy w tej dziedzinie.

Kształcenie podyplomowe w zakresie psychiatrii także pozostawia wiele do życzenia. Programy szkoleniowe w poszczególnych krajach różnią się od siebie i często nie zapewniają odpowiedniego przygotowania do wykonywania zawodu lekarza. Odnosi się to szczególnie do sytuacji w krajach rozwijających się, gdzie od lekarzy wymaga się, aby uczyli, działali jako propagatorzy programów medycznych z zakresu psychiatrii, przewodniczyli organizacjom zajmującym się opracowywaniem i realizacją programów w dziedzinie psychiatrii, prowadzili badania naukowe, a oprócz tego leczyli pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiczne. Kształcenie podyplomowe w krajach rozwiniętych często się koncentruje na leczeniu pojedynczych pacjentów, kosztem nauki o funkcjonowaniu

układu nerwowego, zasad rehabilitacji oraz organizacji i świadczeniu usług, a także innych aspektów pracy lekarza psychiatry. Po ukończeniu studiów podyplomowych, wielu psychiatrów otwiera prywatną praktykę i rzadko wymaga się od nich aktualizacji wiedzy. Nowe odkrycia publikowane są w pismach specjalistycznych, do których praktykujący lekarze mają ograniczony dostęp, rzadko też mają oni okazję spotkać się z osobami zaangażowanymi w badania naukowe i nauczanie akademickie. Dlatego też często informację na temat postępu w psychiatrii docierające do specjalistów są przypadkowe, niekompetentne i o wątpliwej wartości. Dane na temat leczenia farmakologicznego pochodzą głównie od przedstawicieli firm farmaceutycznych, którzy nie zawsze są obiektywni.

Biorąc pod uwagę powyższe, wyraźnie widać, że wprowadzenie na rynek nowych leków lub innych innowacji w zakresie leczenia chorób psychicznych, będzie czasochłonne i z uwagi na ograniczony dostęp do aktualnych informacji może prowadzić do rozczarowań i rezygnacji. Opracowywanie wskazówek nie zawsze jest pomocne. Stosując metody leczenia oparte na nowych odkryciach, psychiatrzy nie zawsze postępują zgodnie z odpowiednimi zaleceniami (245), podobne trudności odnotowano także w związku z realizacją zaleceń dotyczących zasad rozpoznawania (246). Niechęć bądź niemożność postępowania zgodnie z zaleceniami nie ogranicza się jedynie do środowiska psychiatrycznego. Badania oceniające skuteczność leczenia niestrawności wykazało, że były one wykorzystywane w bardzo niewielkim zakresie, pomimo tego, że lekarze praktycy uczestniczyli w ich opracowaniu (247).

Jasne jest więc, że wprowadzeniu do użycia leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji musi towarzyszyć odpowiednia edukacja praktykujących lekarzy psychiatrów i nie może się ona ograniczać do dystrybucji ulotek opisujących skuteczność tych leków i sposobów ich stosowania. Międzynarodowe organizacje pozarządowe takie jak Światowe Towarzystwo Psychiatryczne oraz organizacje międzynarodowe takie jak Światowa Organizacja Zdrowia, mogą odegrać istotną rolę w tym zakresie opracowując materiały, które mogłyby być stosowane jako podstawa programów szkoleniowych dostosowanych do realiów poszczególnych krajów. W połączeniu z innymi metodami powinny być stosowane nowoczesne techniki komunikacji – np. interaktywne programy komputerowe i strony internetowe poświęcone tej tematyce, a ich wyniki szczegółowo monitorowane.

Zawartość programów szkoleniowych nie powinna ograniczać się do danych charakteryzujących poszczególne nowe leki, powinna raczej obejmować informacje na temat leczenia ujętego w aspekcie całościowym, w tym uwzględniającego wykształcenie umiejętności niezbędnych do świadczenia opieki psychiatrycznej na optymalnym poziomie. Do umiejętności tych zalicza się pracę z rodzinami i opiekunami pacjentów, którzy często mogą podzielić się z lekarzem prowadzącym istotnymi informacjami i często mogą chcieć dowiedzieć się czegoś na temat innowacyjnego charakteru leczenia i jego metod. Zgodnie z zaleceniami EUFAMI, pacjentom i ich rodzinom powinno się udzielać wyczerpujących informacji na temat skuteczności i skutków ubocznych stosowanego leczenia, tak aby mogli oni podejmować świadomie decyzje co do opieki nad chorym. Edukacja opiekunów powinna opierać

się na ich doświadczeniu i umiejętnościach w postępowaniu w stanie ciągłego stresu, wynikającego z choroby psychicznej. Stworzy to sytuację, w której osoby sprawujące bezpośrednią opiekę nad pacjentami będą dla lekarzy specjalistów partnerami. Pacjenci i ich rodziny poszukują lekarzy, którzy nawiązują z nimi kontakt, co wyraża potrzebę rozwoju relacji opierającej się na wzajemnym szacunku. Partnerstwo tego rodzaju, opierające się na zaufaniu, pozwala specjalistom i pacjentom na owocną współpracę i skuteczne wspieranie osoby cierpiącej na chorobę psychiczną.

Zakres niniejszej pracy nie pozwala na wyczerpujący opis innych metod zapewniania maksymalnych korzyści wynikających ze stosowania leków nowej generacji przy minimalnym ryzyku. Wystarczy powiedzieć, że żaden lek nie zastąpi całościowego procesu terapeutycznego i korzyści jakie dla stanu pacjenta i jego jakości życia mogą wynikać z opieki medycznej świadczonej na odpowiednim poziomie. Zapewnienie najwyższej jakości leczenia, w tym stosowanie najbardziej odpowiednich środków farmakologicznych, jest obowiązkiem etycznym społeczeństwa i lekarzy. Obowiązek ten obejmuje okazywanie wsparcia chorym psychicznie oraz realizację programów psychoedukacyjnych dla pacjentów i ich rodzin, w połączeniu ze stosowaniem optymalnego leczenia farmakologicznego i z czynną opieką. Ma to na celu uświadomienie pacjentom, że leki przeciwpsychotyczne mogą być narzędziem, dzięki któremu mogą oni osiągnąć znaczącą pozycję w swojej społeczności. Edukacja społeczeństwa na temat chorób psychicznych oraz podkreślenie zdolności chorych na schizofrenię są właściwsze niż konstatacje ograniczeń związanych z funkcjonowaniem chorych. Poszanowanie praw człowieka i potrzeb tych, którzy pomagają pacjentom dźwigać ciężar choroby, jest nierozdzielalnym elementem wysokiej jakości usług. Chociaż powinno to być oczywiste, często może zachodzić potrzeba podejmowania specjalnych kroków aby dostępność leków o wysokiej skuteczności nie przesłoniła personelowi medycznemu tego aspektu ich pracy.

3.3. WPŁYW KRYTERIÓW LICENCYJNYCH NA DOSTĘPNOŚĆ NOWOCZESNYCH LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH

Wprowadzenie na rynek nowych środków farmakologicznych podlega dużo wnikliwszej kontroli niż wprowadzenie innych technik terapeutycznych, które również mogą powodować skutki uboczne i są zróżnicowane pod względem wartości terapeutycznej. W większości państw ściśle określone procedury służą do zatwierdzenia leków przydatnych w określonych wskazaniach. Procedury i kryteria licencyjne (rejestracyjne) obowiązujące w różnych krajach, różnią się od siebie i istotnie wpływają na dostępność leków przeciwpsychotycznych.

Poza kwestiami dotyczącymi rejestracji leku, instytucje rządowe lub organizacje świadczące usługi z zakresu opieki zdrowotnej, mogą ograniczać stosowanie różnych leków przeciwpsychotycznych przez ograniczanie refundacji kosztów leków. Może się wtedy zdarzyć, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, których stosowanie jest wskazane u pacjentów ze schizofrenią, refundowane będą

jedynie pacjentom cierpiącym na tę chorobę, natomiast nie będą refundowane dla osób z zaburzeniami ani schizofektywnymi i/lub afektywnymi dwubiegunowymi. Firmy ubezpieczeniowe mogą nie zapłacić za leczenie pacjenta z objawami negatywnymi przy użyciu danego leku przeciwpsychotycznego, jeżeli lek ten nie został zarejestrowany jako „skuteczny w redukcji nasilenia objawów negatywnych”. Kwestia rejestracji leków jest szczególnie istotna w przypadku leków drugiej generacji. W ich przypadku proces uzyskiwania licencji na wprowadzenie do użycia był bardziej szczegółowo kontrolowany niż starszych leków przeciwpsychotycznych, dla których wskazania nie są zawsze jasno określone. W konsekwencji bardziej liberalne przepisywanie leków przeciwpsychotycznych starego typu jest prostsze, co może powstrzymywać lekarzy psychiatrów od stosowania nowoczesnych leków, dla których wskazania są bardziej skonkretyzowane. Czasami od lekarzy oczekuje się, że na początku leczenia będą stosować leki tańsze, droższe dopiero w przypadku braku skuteczności tańszych leków.

Przykłady te ilustrują, że leczenie pacjentów cierpiących na schizofrenię nie jest uzależnione jedynie od możliwości, które daje medycyna i nauka, lecz mają na nie wpływ także inne czynniki. Niektóre z nich znajdują się poza kontrolą środowiska medycznego. Pacjentom mieszkającym w krajach o bardziej restrykcyjnych przepisach prawnych, trudno uzyskać optymalne leczenie, co stawia ich w sytuacji zdecydowanie mniej korzystnej.

3.4. ROZWÓJ WSPÓŁPRACY Z INNYMI ORGANIZACJAMI, MAJĄCYMI ISTOTNE ZNACZENIE W LECZENIU OSÓB Z ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI

Choroba psychiczna jest bardzo przykrym doświadczeniem mogącym nieść za sobą poważne społeczne konsekwencje dla pacjentów oraz osób z nimi związanych. Dlatego też wytyczne polityki zdrowotnej wskazują na potrzebę współpracy pomiędzy ośrodkami świadczącymi usługi w zakresie ochrony zdrowia i innymi placówkami służby zdrowia i opieki społecznej, aby w opiece nad pacjentami chorymi psychicznie brali udział wszyscy, których uczestnictwo może poprawić życie tych pacjentów.

W ostatnich latach zyskały na znaczeniu organizacje zrzeszające rodziny osób cierpiących na choroby psychiczne oraz byłych pacjentów. Organizacje te, początkowo samopomocowe, służyły wzajemnemu wspieraniu się osób mających w swoich rodzinach chorych psychicznie. Ostatnio rola tych organizacji zaczęła się zmieniać. Pod wpływem niektórych z nich poziom usług świadczonych w ramach opieki psychiatrycznej został podwyższony, a w budżecie przeznaczono więcej środków finansowych na ochronę zdrowia psychicznego. Niektóre organizacje miały również swój wkład w tworzenie nowych przepisów prawnych oraz procedur odnoszących się do leczenia osób chorych psychicznie.

Niektóre z tych organizacji nawiązywały współpracę z organizacjami w innych krajach, wspierają wzajemne kontakty i wspólne działania w sferze ochrony zdro-

wia psychicznego. Obserwując rozwój tych organizacji, psychiatrzy zdali sobie sprawę, że stowarzyszenia te posiadają już ogromne doświadczenie i wiedzę w zakresie chorób psychicznych, a niejednokrotnie napięte i wrogie w przeszłości relacje ze specjalistami zastąpiła dobra i efektywna współpraca. Stworzyła ona większe możliwości działania, pozwalające na istotny udział stowarzyszeń chorych i ich rodzin w rozwoju programów ochrony zdrowia psychicznego na całym świecie.

Organizacje pozarządowe, zrzeszające pacjentów i ich rodziny, często muszą stawiać czoła poważnym trudnościom. W dziedzinach życia publicznego, gdzie nie ma tradycji funkcjonowania tego typu stowarzyszeń, wciąż patrzy się na nie podejrzliwie i odmawia się im dostępu do wiedzy oraz środków finansowych potrzebnych do ich działania. Dla niektórych specjalistów w dziedzinie psychiatrii organizacje takie mogą stanowić zagrożenie ich niezależności zawodowej. Czasami pacjenci i ich rodziny, którzy nie należą do zorganizowanych grup współpracujących ze środowiskiem medycznym, ukierunkowują swoją energię na walkę ze służbą zdrowia. Współpraca w zapewnieniu optymalnego poziomu stosowania nowych leków, daje wspaniałą okazję do podkreślenia roli organizacji rodzin pacjentów chorych psychicznie, oraz do nawiązania z nimi partnerskich relacji. Organizacje samopomocy są źródłem korzyści dla wszystkich zainteresowanych. Zapewniają one dostęp do aktualnych informacji, wzajemne wsparcie i edukację uczestników.

4. WNIOSKI I ZALECENIA

(1) Jak wynika z aktualnie dostępnych danych, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji charakteryzują się znaczną skutecznością wobec objawów wytwórczych. Wydaje się, że są one także skuteczne wobec objawów negatywnych, afektywnych oraz deficytów poznawczych, stanowiących duży problem u chorych przyjmujących konwencjonalne neuroleptyki. Pomimo że wyniki badań kontrolowanych w mniejszym stopniu potwierdzają skuteczność tych leków wobec tych zaburzeń niż wobec objawów wytwórczych, bogate doświadczenie kliniczne, analiza *post hoc* wyników badań kontrolowanych, oraz dane z badań niekontrolowanych, potwierdzają takie działanie. Dostępne informacje sugerują również, że ze stosowaniem leków drugiej generacji wiąże się mniej objawów ubocznych, takich jak objawy pozapiramidowe, późne dyskinezy i w większości przypadków: podwyższenie stężenia prolaktyny w osoczu (z jego konsekwencjami endokrynnymi). Jednocześnie doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wskazuje na istnienie podwyższonego ryzyka przyrostu masy ciała, a także potencjalnego ryzyka podwyższenia we krwi poziomu glukozy, cholesterolu i trójglicerydów. Nieznane są jeszcze rozmiary tego ryzyka ani potencjalne konsekwencje medyczne, takie jak zwiększenie umieralności lub poważnych zaburzeń somatycznych. Praktyka kliniczna i wstępne dane z badań klinicznych sugerują, że pacjenci są lepiej nastawieni do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Przyjmują leki z większą regularnością, a w rozmowach ujawniają, że od czasu ich włączenia poprawie uległa ich jakość życia.

Potwierdzone wyniki wskazują, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stanowią cenne poszerzenie asortymentu leków stosowanych u osób z zaburzeniami psychotycznymi (głównie w schizofrenii i wydaje się, że powinny być zaliczone do leków pierwszego rzutu). Wciąż potrzebne są dalsze dane na temat ich skuteczności, ale już teraz pacjenci powinni mieć dostęp do tych leków. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji powinny być lekami pierwszego rzutu w określonych grupach chorych, między innymi u pacjentów z chorobą Parkinsona, u osób podatnych na występowanie objawów pozapiramidowych, czy pacjentów z późnymi dyskinezami. Zmiana leku przeciwpsychotycznego pierwszej generacji na lek drugiej generacji powinna zostać przeprowadzona u pacjentów, u których podczas przyjmowania dawek terapeutycznych konwencjonalnego neuroleptyku wystąpiła nieznaczna akatyzyja, u kobiet, u których przyjmowaniu klasycznego neuroleptyku towarzyszyły zaburzenia miesiączkowania związane z podwyższeniem stężenia prolaktyny w osoczu. Wydaje się, że leki drugiej generacji są lepiej tolerowane przez osoby z nadwrażliwością na leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, u młodszych chorych, u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii oraz u osób w podeszłym wieku.

(2) Istnieje pilna potrzeba uzyskiwania coraz większej liczby danych pochodzących z badań kontrolowanych i obserwacji klinicznych w wielu obszarach. Po pierwsze porównania pomiędzy lekami drugiej generacji są niezbędne do opracowania profili ryzyka i korzyści. Potrzebne są też badania porównujące wyniki stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji, szczególnie w dawkach niskich i równoważnych. Niezbędne są badania na temat stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u dzieci z zaburzeniami psychotycznymi i innymi zaburzeniami psychicznymi, a także informacje na temat skuteczności nowych leków w populacji kobiet, osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi. Należy także uzyskać dane o skuteczności leków drugiej generacji – stosowanych długotrwale u chorych z różnych grup kulturowych i etnicznych. Szczególnie istotne jest uczestniczenie w tych badaniach krajów rozwijających się.

Przemysł farmaceutyczny przeznaczają znaczne środki na badania, służące do opracowania nowych leków i do oceny ich skuteczności. Mimo to wysiłki te nie są wystarczające, gdyż potrzeby są ogromne. Zadania stoją również przed organizacjami rządowymi, które powinny wspierać finansowo badania nad nowymi metodami leczenia i opieki. W niektórych krajach ma to już miejsce, na przykład w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (*National Institut of Mental Health*), opracowany został program CATIE (Badania Kliniczne nad Skutecznością Leków Przeciwpowychotycznych – *Clinical Antipsychotic Trials on Intervention Effectiveness*), który ma na celu ocenę skuteczności leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u różnych chorych cierpiących na schizofrenię i u pacjentów z chorobą Alzheimera. W Niemczech, organizacja *Medical Networks in Medicine* (MEDNET) także rozpoczęła poważny program badawczy w tym zakresie. W większości krajów, wsparcie rządowe dla programów badawczych nad leczeniem zaburzeń psychicznych jest niestety nikłe i wciąż maleje, pomimo tego, że choroby te w bardzo istotny sposób wpływają na kondycję zdrowotną społeczeństwa. Alternatywnym podejściem jest pomysł wykorzystania środków oferowanych przez firmy farmaceutyczne w celu wspierania rozpoczętych badań klinicznych, takich jak EUFEST – Europejskie Badanie Leczenia Pierwszego Epizodu Schizofrenii (*European First Episode Treatment Study*).

(3) Wysoki koszt leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji jest często podawaną przyczyną ograniczania ich stosowania. Pomimo że koszty związane z zakupem tych leków są znacznie wyższe niż klasycznych leków przeciwpsychotycznych, to należy pamiętać, że koszt leków, przynajmniej w krajach rozwiniętych, stanowi jedynie ułamek łącznych kosztów leczenia (szczególnie w warunkach hospitalizacji). Dlatego też, chociaż w porównaniu do konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych koszt jednej tabletki, jest większy, to całkowity koszt leczenia jest niższy. Poza tym, na co wskazuje coraz większa liczba doniesień, leki drugiej generacji przynoszą większą poprawę jakości życia. Niestety ten aspekt leczenia nie zawsze jest brany pod uwagę przy określaniu relacji pomiędzy kosztami a korzyściami związanymi z określoną metodą terapeutyczną. Leczenie

osób chorych psychicznie jest etycznym obowiązkiem społeczeństwa, toteż rezygnacja z nowych leków ze względu na ich koszt jest działaniem nieetycznym. Ograniczanie stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, w związku z ich wysokim kosztem, odzwierciedla piętnowanie chorych psychicznie: nie analizuje się przecież w ten sposób wydatków na leki innego rodzaju, takich jak na przykład wydatki na leki immunosupresyjne, czy antybiotyki, leki stosowane w przeszczepie organów i leczeniu chorób zakaźnych.

W krajach rozwijających się, mimo stale rosnącej częstości występowania zaburzeń psychicznych, środki finansowe przeznaczone na leczenie chorób psychicznych są wciąż wyjątkowo niskie, a przy tym dla większości pacjentów kupno leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji jest prawie niemożliwe ze względu na ich trudną sytuację materialną. Warto jednak podkreślić, że przez przyjęcie Rozporządzenia Nr 19 Organizacji Narodów Zjednoczonych, rządy państw rozwiniętych i rozwijających się uznały, że odpowiednie leczenie choroby psychicznej jest prawem człowieka, które należy respektować.

Zapewnienie skutecznego leczenia nie jest więc jedynie kwestią natury medycznej, ani też propozycją, przy której rozpatrywaniu należy brać pod uwagę jedynie względy ekonomiczne. Skuteczne leczenie osób chorych psychicznie jest etycznym obowiązkiem społeczeństwa, bez względu na poziom rozwoju, czy uprzemysłowienia danego kraju. Zaznacza się obecnie tendencja do poszerzania odpowiedzialności za ochronę zdrowia psychicznego o agendy rządowe, organizacje pacjentów i ich rodzin, przemysł farmaceutyczny, a także stowarzyszenia osób profesjonalnie zajmujących się tym problemem. Oznacza to, że decyzja w sprawie wydatków na leki stosowane w psychiatrii nie może być podejmowana przez żadną z tych organizacji bez konsultacji z innymi. Nie tylko rządy, ale także przedstawiciele służby zdrowia oraz przemysłu farmaceutycznego, będą więc musieli zdecydować o stopniu swojego wkładu na ochronę zdrowia psychicznego. Jest to szczególnie istotne w krajach dysponujących ograniczonymi środkami finansowymi, na przykład w Europie Wschodniej i Środkowej oraz w wielu krajach rozwijających się.

(4) Do podstawowych zadań stojących przed przedstawicielami władz oraz organizacjami pozarządowymi należy poprawa jakości szkoleń dla lekarzy oraz innych pracowników służby zdrowia na temat zastosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w praktyce klinicznej. Istotne są też kwestie związane z odpowiednią jakością opieki zdrowotnej. Szczególnie ważne jest, aby lekarze wiedzieli jakich działań mogą się spodziewać po lekach przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Może to zapobiec ich niewłaściwemu stosowaniu i ułatwić proces rejestracji tych leków.

(5) Wsparcie i wiedza potrzebne są także opiekunom osób chorych psychicznie. Psychiatrzy mogą pomóc zarówno pacjentom, jak i tym osobom, kierując ich do odpowiednich organizacji samopomocowych. Dobrze poinformowani i asertywni członkowie rodzin oraz inni opiekunowie mogą wpłynąć na poprawę stanu zdrowia pacjenta i złagodzenie konsekwencji choroby psychicznej. Dlatego też okazywanie wsparcia grupom pacjentów i organizacjom skupiającym

członków ich rodzin, niesie w sobie znaczący potencjał dla lepszego wykorzystania możliwości związanych ze stosowaniem dostępnego leczenia, kontroli skuteczności ich działania oraz wpływu na ogólną poprawę jakości opieki nad osobami chorymi psychicznie.

(6) Światowa Organizacja Zdrowia odgrywa kluczową rolę w działaniach, mających na celu poprawę jakości opieki i optymalizacji stosowania leków przeciwpsychotycznych. Niezmiernie istotnym celem, który postawiła przed sobą ta szczególna organizacja międzynarodowa, jest umocnienie więzów z organizacjami rządowymi i pozarządowymi, działającymi w sferze ochrony zdrowia psychicznego. Celem jest zapewnienie możliwie jak najlepszej jakości doradztwa w zakresie rozwoju programów ochrony zdrowia psychicznego. Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia w sprawie zastosowania podstawowych leków mają szczególne znaczenie dla kształtowania polityki zdrowotnej oraz programów rządowych na całym świecie. Aktualizacja rekomendacji i zmiany listy podstawowych leków powinny być przeprowadzane przy współpracy organizacji działających w sferze ochrony zdrowia psychicznego oraz uwzględniać nowo opracowane leki. Skład listy leków podstawowych, które powinny być stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, przez ponad dwie dekady prawie się nie zmienił, mimo znacznego postępu w psychofarmakoterapii, który dokonał się w tym samym okresie. Dlatego też regularna korekta tej listy leków przy udziale organizacji zrzeszających wszystkie osoby zainteresowane jest sprawą najwyższej wagi. Światowa Organizacja Zdrowia może też odgrywać istotną rolę w szkoleniu specjalistów w zakresie różnych aspektów choroby psychicznej i nowo opracowanych leków, także przy współpracy organizacji pozarządowych.

(7) Działania organizacji międzynarodowych – międzyrządowych lub pozarządowych – nie mogą jednak zastąpić inicjatywy i zaangażowania rządów poszczególnych krajów i krajowych organizacji oraz towarzystw specjalistycznych. Jeżeli możliwości, które dają nowo opracowane leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, mają być wykorzystane, niezwykle ważne jest, aby wszyscy zainteresowani, tzn. Pacjenci, organizacje członków ich rodzin, rządy poszczególnych krajów, przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego, specjaliści w zakresie opieki zdrowotnej, media i całe społeczeństwo, miało dostęp do tej i innych prac z zakresu opieki zdrowotnej, i podjęło wspólne wysiłki w opracowywaniu programów, mających na celu zapewnienie osobom chorym psychicznie możliwie najlepszej opieki i możliwości odnalezienia swojego miejsca w społeczeństwie, w którym żyją.

Adaptacja Opinii Ekspertów powinna być przeprowadzana na szczeblu krajowym, przy uwzględnieniu uwarunkowań kulturowych i socjoekonomicznych, polityki ochrony zdrowia i zasad jej wprowadzania, a także innych czynników istotnych dla poszczególnych krajów. Niewątpliwie adaptacja ta będzie się wiązała ze zmianami wynikającymi ze specyfiki poszczególnych krajów, a także koniecznością opracowania materiałów szkoleniowych dostosowanych do cech charakterystycznych wymienionych tu leków. Będzie również wymagała przeprowadzenia badań o znaczeniu lokalnym dla poszczególnych krajów oraz mobilizacji mechanizmów prawnych i administracyjnych, które mogą być konieczne dla

optymalizacji leczenia chorób psychicznych. Wyniki adaptacji Opinii w poszczególnych krajach będą dostępne również dla przedstawicieli innych tak, aby nie było żadnych ograniczeń związanych z dostępnością istotnych informacji.

Zespoły zaangażowane w wyżej opisaną pracę będą miały dostęp do zaleceń w sprawie do organizacji spotkań na szczeblu krajowym. Członkowie Zespołu Tematycznego, biorący udział w opracowaniu Opinii oraz uczestnicy spotkań krajowych, które się odbyły, będą służyć pomocą w przygotowywaniu takich spotkań, a także w opracowaniu planów wprowadzenia Opinii w życie. Zespół Tematyczny będzie wspierał działania w poszczególnych krajach, nie tylko świadcząc pomoc techniczną i doradczą. Będzie on też monitorował doświadczenia uzyskane podczas realizacji programów w poszczególnych krajach, uaktualniał opinię i w dalszym ciągu opracowywał materiały, które ułatwią optymalizację stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji na każdym etapie opieki zdrowotnej nad chorymi psychicznie.

Światowe Towarzystwo Psychiatryczne ma również podjąć konsultacje z Towarzystwami Członkowskimi w sprawie opracowania materiałów szkoleniowych, które mogłyby być wykorzystywane na poziomie międzynarodowym oraz materiałów edukacyjnych na temat leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, mających na celu popularyzację tych informacji w kontaktach z mediami i społeczeństwem, a także materiałów innego rodzaju.

W świetle zebranych danych i doświadczeń na temat leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji oraz szybko zmieniającego się kontekstu ekonomicznego i społecznego ich stosowania, istotne znaczenie ma przygotowanie ostatecznej wersji niniejszego dokumentu w marcu 2002 roku, tak, aby można było dokonać koniecznych zmian i złożyć poprawioną jego wersję w Komitecie Wykonawczym Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego, które przedstawi dokument na Zgromadzeniu Światowej Organizacji Psychiatrycznej w sierpniu tego roku do ratyfikacji. Do tego czasu, dokument ten może stanowić podstawę do opracowania materiałów, takich jak wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji oraz służyć jako modelowy dokument, możliwy do wykorzystania również w analizie skuteczności preparatów stosowanych w leczeniu innych zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Deniker P.: Discovery of the clinical use of neuroleptics. w: Discoveries in pharmacology, vol. I. Psycho- and neuropharmacology. Parnham MJ, Bruinvels J (red). Amsterdam: Elsevier; 1983. pp. 163–180.
2. Cunningham-Owens D.G.: A guide to the extrapyramidal side effects of antipsychotic drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
3. Chakos M.H., Mayerhoff D.I., Loebel A.D. i in.: Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28, 81–86.
4. Kane J.M.: Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. w: *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Bloom FE, Kupfer DJ (red). New York: Raven Press; 1995. pp. 1485–1495.
5. Dawkins K, Lieberman J.A., Lebowitz B.D., Hsiao J.K.: Antipsychotics: past and future. *Schizophr Bull* 1999; 25, 395–405.
6. Sheitman B.B., Lieberman J.A.: The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32, 143–150.
7. Weiden P.J., Olfson M.: Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21, 419–429
8. Kane J.M.: Drug therapy: schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334, 34–41.
9. Haywood T.W., Kravitz H.M., Grossman L.S. i in.: Predicting the ‘revolving door’ phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am. J Psychiatry* 1995; 152, 856–861.
10. Lang F.H., Forbes J.F., Murray G.D., Johnstone E.C.: Service provision for people with schizophrenia: I. Clinical and economic perspective. *Br. J Psychiatry* 1997; 17, 1, 159–164.
11. Mechanic D., Schlesinger M., McAlpine D.D. i in.: Management of mental health and substance abuse services: state of the art and early results. *Milbank Q* 1995; 73, 19–55.
12. Swartz M.S., Burns B.J., Hiday V.A. i in.: New directions in research on involuntary outpatient commitment. *Psychiatr Serv* 1995; 46, 381–385.
13. Dickey B.S., Normand S.L. i in: Managing the care of schizophrenia: lessons from a 4-year Massachusetts Medicaid study. *Arch. Gen Psychiatry* 1996; 53, 945–952.
14. Schmutz J., Hunziker F., Stille G., Lauener H.: Constitution chimique et action pharmacologique d’un nouveau groupe de neuroleptiques tricycliques. *Bulletin Chimique Therapeutique* 1967, 424.
15. Stille G., Hippus H.: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. *Pharmakopsychiatr Neuropharmakologie* 1971, 4, 182–191.
16. Kinon B.J., Lieberman J.A.: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996, 124, 2–34.
17. Meltzer H.Y.: Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 1989, 46, 672.
18. Andersson C., Chakos M., Mailman R., Lieberman J.: Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am* 1998, 21, 151–179.
19. Leysen J.E., Janssen P.M.F., Schotte A. i in.: Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT₂ receptors. *Psychopharmacology* 1993, 112, S40–S54.
20. Remington G.S., Kapur S.: D2 and 5HT₂ receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl. 10), 15–19.
21. Martinot J.L., Paillere-Martinot M.L., Poirier M.F. i in.: In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996, 124, 154–158.

22. Perrault G.H., Deportere R., Morel E. i in.: Psychopharmacological profile of amisuipride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280, 73–82.
23. Möller H.J., Boyer P. i in.: Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisuipride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology* 1997, 132, 396–401.
24. Puech A., Fleurot O., Rein W.: Amisuiipride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998, 98(1), 65–72.
25. Wetzel H., Grunder G., Hillert A. i in.: Amisuiipride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology: a double-blind controlled study comparing a selective D20-like antagonist to a mixed D W D2-like antagonist. *Psychopharmacology* 1998, 137, 223–232.
26. Peuskens J., Bech P., Mölier H.J., Bale R., Fleurot O., Rein W.: Amisuiipride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999, 88 (2), 107–117.
27. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., Rein W. and the Amisuiipride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisuipride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 15, 13–22.
28. Paillere-Martinot M.L., Lecrubier Y., Martinot J.L. i in.: Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisuipride. *Am. J Psychiatry* 1995, 152, 130–133.
29. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. i in.: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisuipride. *Br. J Psychiatry* 1995, 166, 68–72.
30. Danion J.M., Rein W., Fleurot O. i in.: Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am. J Psychiatry* 1999, 156, 610–616.
31. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. i in.: Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br. J Psychiatry* 1997, 170, 18–22.
32. Coukell A.J., Spencer C.M., Benfield P.: Amisulpride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996, 6, 237–256.
33. Schoemaker H., Claustre Y., Oblin A. i in.: *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280, 83–97.
34. Sokoloff P., Andrieux M., Besancon R. i in.: Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur. J Pharmacol.* 1992, 225, 331–337.
35. Dufour A., Desanti C.: Pharmacokinetics and metabolism of amisulpride. *Ann Psychiatry* 1988, 3, 298–305.
36. Delcker A., Schoon M.L., Oczkowski B. i in.: Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients: results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990, 23, 125–130.
37. Rein W., Fleurot O., Danion J.M.: Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia [Abstract]. w: Abstracts of the XIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology. Paris 31 October-4 November. *European Neuropsychopharmacology* 1998, 8 (Suppl. 2), S231.
38. Scatton B., Perrault G., Sanger D.J. i in.: Pharmacological profile of amisulpride: an atypical neuroleptic which preferentially blocks presynaptic D2/D3 receptors. *Neuropharmacology* 1994, 10, 242S.
39. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. i in.: Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanza-pine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 205–211.
40. Fitton A., Heel R.: Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990, 40, 722–747.
41. Kurz M., Hummer M., Oberbauer H., Fleischhacker W.W.: Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1995, 118, 52–56.
42. Genach J., Koppelhus P., Helweg E., Monrad A.: Clozapine and haloperidol in a single-blind cross over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand* 1974, 50, 410–424.

43. Fischer-Cornelissen K.A, Ferner U.J.: An example of European multicenter trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1976, 12, 34–39.
44. Shopsin B., Klein H., Aronson M.: Clozapine double-blind control trial in the treatment of acute schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1978, 14, 12–15.
45. Kane J.M., Honigfeid G., Singer J., Meltzer H.Y. and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch. Gen Psychiatry* 1988, 45, 789–796.
46. Fleischhacker W.W.: Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl. 12), 30–34.
47. Ciaghom J., Honigfeid G., Abuzzahab F.S. Sr, i in.: The risks and benefits of clozapine vs. chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987, 7, 377–384.
48. Meltzer H.Y., McGurk S.R.: The effect of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, 25, 233–255.
49. Meltzer H.Y., Okayli G.: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am. J Psychiatry* 1995, 152, 183–190.
50. Lieberman J.A.: Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin. Psychiatry* 1997, 59 (Suppl. 3), 38–43.
51. Calabrese J.R., Kimmel S.E., Woynshville M. i in.: Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996, 153, 759–764.
52. Drake R.E., Xie H., McHugo G.J., Green Al.: The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000, 26, 441–449.
53. Farde L.F., Nordstrom A.L., Wiesel F.A. i in.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen Psychiatry* 1992, 49, 538–544.
54. Coward D.M.: General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992, 160 (Suppl. 17), 5–11.
55. Alvir J.M.J., Lieberman J.A., Safferman A.Z. i in.: Clozapine-induced agranulo-cytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993, 329, 162–167.
56. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E. i in.: Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr. Scand.* 1977, 56(4), 241–248.
57. Anderman B., Griffith R.W.: Clozapine-induced agranulocytosis: a situation report up to August 1976. *Eur. J Clin Pharmacol* 1977, 11(3), 199–201.
58. Idanpaan-Heikkila i in.: 1975.
59. Lieberman J.A, Johns C., Cooper T. i in.: Clozapine pharmacology and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989, 99, 54–59.
60. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. i in.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J Psychiatry* 1999, 156, 1686–1696.
61. Stanton J.M.: Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull* 1995, 21, 463–472.
62. Wirshing D.A., Wirshing WC, Kysar L, i in.: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358–363.
63. Colli A., Cocciolo M., Francobandiera F., i in.: Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment [Letter]. *Am. J Psychiatry* 1999; 156: 863–868.
64. Carpenter WT Jr, Conicy RR, Buchanan RW, i in.: Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1995; 152: 827–832.
65. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, i in.: Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a six-month randomized and double-blind comparison. *Arch. Gen Psychiatry* 2001; 58(10): 965–972.
66. Lieberman JA, Safferman AŽ, Pollack S, i in.: Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am. J Psychiatry* 1994; 151: 1744–1752.
67. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, i in.: Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 683–697.
68. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, i in.: A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337: 809–815.

69. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, i in.: Cost effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. *Arch. Gen Psychiatry* 1999; 56: 565–572.
70. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, i in.: Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am. J Psychiatry* 1998; 155: 499–504.
71. Fleischhacker W.W., Hummer M., Kurz M., i in.: Clozapine dose in the US and Europe: implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin. Psychiatry* 1994; 55 (Suppl. B): 78–81.
72. Haring C., Neudorfer C., Schwitzer J., i in.: EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology* 1994; 114: 97–100.
73. Hummer M., Kemmler G., Kurz M., i in.: Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment. *Am. J Psychiatry* 1999; 156: 631–633.
74. Van der Zwaag C., McvGee M., McEvoy J.P., i in.: Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum ranges. *Am. J Psychiatry* 1996; 153: 1579–1584.
75. Bymaster F.P., Calligaro D.O., Falcone J.F., i in.: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87–96.
76. Beasley C., Tran P., Satterlee W. i in.: Olanzapine versus placebo, results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124: 159–167.
77. Beasley C.M., Tollefson G., Tran P. i in.: Olanzapine versus placebo and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111–123.
78. Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V. i in.: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J Psychiatry* 1997; 154: 457–465.
79. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. i in.: Oral olanzapine versus oral Haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br. J Psychiatry* 1998; 172: 499–505.
80. Tollefson G.D., Sanger T.M., Lu Y., Thieme MED.: Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch. Gen Psychiatry* 1998; 55: 250–258.
81. Purdon S.E., Jones B.D.W., Stip E. i in.: Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaboration Group for research in schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 2000; 57: 249–258.
82. Conley R.R., Tamminga C.A., Bartko J.J. i in.: Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155(7): 914–920.
83. Dellva M.A., Tran P., Tollefson G.D. i in.: Standard olanzapine versus placebo and ineffective dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 1571–1577.
84. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. i in.: Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407–418.
85. Beasley C.M., Dellva M.A., Tamura R.N. i in.: Randomised. double blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br. J Psychiatry* 1999; 174: 23–30.
86. Weiss F., Danzl C., Hummer K. i in.: Weight gain induced by olanzapine. *Schizophr Res* 1998; 29: 179.
87. David S.R., Breier A., Taylor C.C.: Prolactin levels in olanzapine versus typical and atypical antipsychotics. Presented at the 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 31 Oct-4 Nov. 1998; Paris.
88. Street J.S., Clark W.S., Gannon K.S. i in.: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in Alzheimer Disease. *Arch. Gen Psychiatry* 2000; 57: 968–976.
89. Saller F.C., Salama A.I.: Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112: 285–292.
90. Fulton B., Goa K.L.: ICI-204,636: an initial appraisal of its pharmacological properties and clinical potential in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1995; 4: 68–78.

91. Fleischhacker W.W., Link C.G.G., Horne B. i in.: A multicentre, double-blind randomized comparison of dose and dose regimes of Seroquel in the treatment of patients with schizophrenia. Poster presented at the 34th ACNP meeting, 11–15 December. San Juan, 1998.
92. Arvanitis L.A., Miller B.G.: Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry* 1997; 42: 233–246.
93. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. i in.: Seroquel Study Group., Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549–557.
94. Hirsch S., Link C.G., Goldstein J.M. i in.: ICI 20,636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl. 29): 45–46.
95. Copolov D.L., Link C.G., Kowalczyk B.: A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204.636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000; 30: 95–105.
96. Ernsley R.A., Raniwalla J., Bailey P.J., Jones A.M.: A comparison of the effects of quetiapine ('Seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of, and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 121–131.
97. Tariot P.N., Salzman C., Yeung P.P. i in.: Clinical improvement and tolerability is maintained long term in elderly patients with psychotic disorders treated with quetiapine. *Eur. J Neuro-psychopharmacol* 1999; (Suppl. 5): S268.
98. Link C., Arvanitis L., Biler B. i in.: A multicentre, double-blind, placebo-controlled evaluation of Seroquel in hospitalized patients with acute exacerbation of subchronic and chronic schizophrenia. Poster presented at the VIIth Congress of the European College of Neuro-psychopharmacology, 16–21 Oct, Jerusalem; 1994.
99. Hellewell J.S.E.: Patient satisfaction and acceptability of long-term treatment with quetiapine. *Int. J Psychiatry Clin. Practice* 1999; 3: 105–113.
100. McManus D.Q., Arvanitis L.A., Rowalczyk B.B. and the Seroquel Trial 48 Study Group. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 292–298.
101. Fernandez H.H., Friedman J.H., Jaques C., Rosenfeld M.: Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1999; 14: 484–487.
102. Leysen J.E., Gommeren W., Eens A. i in.: Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 661–670.
103. Byerly M.J., De Vane C.L.: Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 177–187.
104. Lemmens P., Brecher M., Van Baelen B.: A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 160–170.
105. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1994; 151: 825–835.
106. Peuskens J.: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br. J Psychiatry* 1995; 166: 712–726.
107. McEvoy J.P., Hogarty G.E., Steingard S.: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 1991; 48: 739–745.
108. Emsley R.A. and the Risperidone Working Group. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multi-center study. *Schizophr Bull* 1999; 25: 721–729.
109. Kopala L.C., Good K.P., Honer W.G.: Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 308–313.

110. Kontaxakis V.P., Havaki-Kontaxaki B.J., Stamouli S., Christodoulou G.N.: Optimal risperidone dose in drug-naive first episode schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 2000; 157: 1178–1179.
111. Lane H.Y., Chiu W.C., Chou J.C.Y. i in.: Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin. Psychiatry* 2000; 61: 209–214.
112. Miller C.H., Mohr F., Umbricht D. i in.: The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with dozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 69–75.
113. Fleischhacker W.W., Lemmens P., Van Baelen B.: A qualitative assessment of the neurological safety of antipsychotic drugs: an analysis of a risperidone database. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 104–110.
114. Dickson R.A., Dalby J.T., Williams R., Edwards A.L.: Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia [Letter]. *Am. J Psychiatry* 1995; 152: 1102–1103.
115. Dickson R.A., Glazer W.M.: Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35: S75–S86.
116. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. i in.: Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57–61.
117. Möller H.J.: The negative component in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 388 (Suppl. 91): 11–14.
118. Muller-Siecheneder F., Muller M.J., Hillert A., Szegedi A., Wetzel H., Benkert O.: Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 111–120.
119. Green M.F., Marshall B.D., Wirsching W.C. i in.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799–804.
120. Lindström E., Eriksson B., Hellgren A. i in.: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995; 17: 402–412.
121. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. i in.: The Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346(1): 16–22.
122. Marder S.R.: Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophrenia Research* 1999; 35 (suppl): 587–592.
123. Sternlicht H.C., Wells S.R.: Risperidone in childhood schizophrenia. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1995; 34: 5.
124. Skarsfeldt T.: Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 281: 289–294.
125. Tamminga C., Mack R., Zborowski J. i in.: Efficacy and safety of three doses of sertindole and haloperidol in schizophrenic patients. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23–27 June, Melbourne. 1996.
126. Van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D. i in.: A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 124: 168–175.
127. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. i in.: and the Sertindole Study Group. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1997; 154: 782–791.
128. Hale A., van der Burght M., Wehnert A. i in.: A European dose-range study comparing the efficacy, tolerability and safety of four doses of sertindole and one dose of haloperidol in schizophrenic patients. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23–27 June. Melbourne. 1996.
129. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J., McCarthy B.G. and the Sertindole Study Group. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 61–69.
130. Harrigan E., Morrissey M. and the Zipradisone Working Group. The efficacy and safety of 28-day treatment with ziprasidone in schizophrenia/schizoaffective disorder. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23–27 June, Melbourne. 1996.

131. Seeger T.F., Seymour P.A., Schmidt A.W. i in.: Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with, combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 101–113.
132. Davis R., Markhare A. Ziprasidone. *CNS Drugs* 1997; 8: 153–159.
133. Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H.: Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J Serotonin Res* 1997; 4: 159–177.
134. Keck P. Jr, Buffenstein A., Ferguson J. i in.: Ziprasidone Study Group. Ziprasidone 40 and 20 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140: 173–184.
135. Goff D.C., Posever T., Herz L. i in.: An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 296–304.
136. Arato M., O'Connor R., Meltzer H. i in.: Ziprasidone: efficacy in the prevention of relapse and in the long-term treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1997; 7 (Suppl. 2): S214.
137. Roth B.L., Craig S.C., Choudhary M.S. i in.: Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 268: 1403–1410.
138. Rowley H., Kilpatrick I., Needham P., Heal D.: Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant activity of zotepine: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Neuropharmacology* 1998; 37: 937–944.
139. Otani K., Kondo T., Kaneko S. i in.: Steady-state serum kinetics of zotepine. *Hum Psychopharmacol* 1992; 7: 331–336.
140. Fleischhacker W.W., Bamas C., Stupack C.H. i in.: Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia: a double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 97–100.
141. Klieser E., Lehmann E., Tegeler J.: Double-blind comparison of 3×75 mg zotepine and 3×4 mg haloperidol in acute schizophrenics. *Fortschrift Neurol Psychiatr* 1991; 51: 14–17.
142. Wetzel H., von Bardeleben U., Holsboer F. i in.: Zotepine versus perazine in paranoid schizophrenia: a double-blind controlled trial of antipsychotic efficacy. *Fortschrift der Neurologie-Psychiatrie* 1991; 59 (Suppl. 2): 23–29.
143. Petit M., Raniwalla J., Tweed J. i in.: A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol, in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 81–87.
144. Dieterle D.M., Muller-Spahn F., Ackenheil M.: Efficacy and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenics. *Fortschrift Neurologica Psychiatrica* 1991; 51: 18–22.
145. Cooper S.J., Tweed J., Raniwatla J. i in.: A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 218–225.
146. Barnas C., Stupack C., Miller C. i in.: Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalingly negative symptoms: a double blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 23–27.
147. Fleischhacker W.W.: Pharmacological treatment of schizophrenia. w: *Schizophrenia*. Maj M. Sartorius N. (red.). Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1999b; pp. 75–107.
148. Lieberman J.A.: Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl. 11): 68–71.
149. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. i in.: Effectiveness of second-generation antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J Psychiatry*; 2001; 158: 518–526.
150. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P.: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371–2000.

151. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W.: Efficacy and extrapyramidal effects of the new antipsychotics Olanzapine, Quetiapine, Risperidone and Sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.
152. Möller H.J.: Aktuelle bewertung neuer/atypischer neuroleptika. *Der Nervenarzt* 2000; 5: 329–344.
153. Hong C.J., Chen J.Y., Chiu H.J., Sim C.B.: A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 123–130.
154. Bradford D.W., Chakos M.H., Sheitman B.B., Lieberman J.A.: Atypical antipsychotic drugs in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Ann* 1998; 28: 618–626.
155. Breier A.F., Malhotra A.K., Su T.P. i in.: Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects. and neuroendocrine response. *Am. J Psychiatry* 1999; 156: 294–298.
156. Pickar D., Owen R.R., Litman R.E. i in.: Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 1992; 49: 345–353.
157. Keefe R.S., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A.: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201–222.
158. Hamilton S.H., Revicki D.A., Genduso L.A. i in.: Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 41–49.
159. Bobes J., Gutierrez J., Gibert L. i in.: Quality of life in schizophrenia: long-term follow-up in 362 Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone treatment. *Due Psychiatry* 1998; 13: 158–163.
160. Revicki D.A., Genduso L., Hamilton S.H. i in.: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Lite Res* 1999; 8: 417–426.
161. Möller F.G., Chen Y.W., Steinberg J.L. i in.: Risk Factors for clozapine discontinuation among 805 patients in the VA hospital system. *Annals of Clinical Psychiatry* 1999; 7: 167–173.
162. Fleischhacker W.W., Hummer M.: Do Phase III trials have clinical value? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 391–392.
163. Kumra S., Jacobsen L.K., Lenane M. i in.: Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *J Acad Child Adolescent Psychiatry* 1998; 37: 221–227.
164. De Deyn P.P., Rabheru K., Rasmussen A. i in.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946–955.
165. Katz I.R., Jeste D.V., Mintzer J.E. i in.: Risperidone Study Group. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107–115.
166. Sweet R.A., Pollock B.G.: New atypical antipsychotics: experience and utility in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 115–127.
167. Lieberman J.A., Golden R., Stroup S., McEvoy J.: Drugs of the psychopharmacological revolution in clinical psychiatry. *Psychiatric Services* 2000; 51: 1254–1258.
168. Chang W.H., Lin S.K., Lane H.Y. i in.: Clozapine dosages and plasma drug concentrations. *J Formosan Med Assoc* 1997; 96: 599–605.
169. Lane H.Y., Chang Y.C., Chang W.H. i in.: Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 36–40.
170. Chang W.H.: Reduced haloperidol: a factor in determining the therapeutic benefit of haloperidol treatment? *Psychopharmacology* 1992; 106: 289–296.
171. Lane H.Y., Liu H.C., Van Den Berg C.M. i in.: Disposition of olanzapine in Chinese schizophrenic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 482–485.

172. Llorca P.M., Penault F., Lancon C. i in.: The concept of supersensitivity psychosis. The particular case of clozapine. *Encephale* 1999; 25: 638–644.
173. Meltzer H.Y.: Clozapine withdrawal: serotonergic or dopaminergic mechanisms? *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 760–763.
174. Staedt J., Stoppe G., Hajak G., Ruther E.: Rebound insomnia after abrupt clozapine withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246: 79–82.
175. Vergheze C., DeLeon J., Nair C., Simpson G.M.: Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 135–138.
176. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. i in.: Sulpride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569–573.
177. Tallman J.: Development of novel antipsychotic drugs [Review]. *Brain Res* 2000; 31: 385–390.
178. Petrie J.L., Saha A.R., McEvoy J.P.: Acute and long-term efficacy and safety of aripiprazole: a new atypical antipsychotic. *Schizophr Res* 1998; 29: 155.
179. Toru M., Miura S., Kudo Y.: Clinical experiences of OPC-14597, a dopamine autoreceptor agonist in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 1223.
180. Kikouchi T., Tottori K., Uwahodo Y. i in.: 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butyloxy)-3,4-dihydro-2 (1H)-quinoline (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 329–336.
181. Semba J., Watanabe A., Kito S., Toru M.: Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain. *Neuropharmacology* 1995; 34: 785–791.
182. Momiyama T., Amano T., Todo N., Sasa M.: Inhibition by a putative antipsychotic quinoline derivative (OPC-14597) of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1996; 310: 1–8.
183. Inoue A., Miki S., Seto M. i in.: Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997; 321: 105–111.
184. Saha A.R., Petrie J.L., Ali M.Y.: Safety and efficacy profile of aripiprazole, a novel antipsychotic. *Schizophr Res* 1999; 36: 295.
185. Kongsamut S., Roehr J.E., Cai J. i in.: Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 317: 417–423.
186. Sainati S.M., Hubbard J.W., Chi E. i in.: Safety, tolerability, and effect of food on the pharmacokinetics of iloperidone (HP 873), a potential atypical antipsychotic. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 713–720.
187. Andree B., Halldin C., Vrijmoed-de Vries M., Farde L.: Central 5-HT_{1A} and D2 dopamine receptor occupancy after sublingual administration of ORG 5222 in healthy men. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 339–345.
188. Andrews J., Collie I., Shahid M. i in.: The behavioural and pharmacological profile of ORG 5222, a novel atypical antipsychotic. *J Psychopharmacol* 1999; 13 (Suppl. A): A13.
189. Berendsen V., Vrijmoed M., De Boer T., van Delft A.: Chronic ORG 5222 attenuates 5-HT_{2C} but not 5-HT_{1C} or dopamine mediated behaviour [Abstract]. *J Psychopharmacol* 1992; A53: 211.
190. Colli I., Holt J., Stam N. i in.: Binding profile of ORG 5222 at cloned human dopamine D₂, D₃ and D₄ receptors. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 380P.
191. Cools A., Prinsen E., Ellenbroek B.: The olfactory tubercle as a site of action of neuroleptics with an atypical profile in the pay test: effect of risperidone, prothipendyl, ORG 5222, sertindole and olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 428–439.
192. Miyamoto Y., Yamada K., Noda Y., Mori H., Mishina M., Nabeshima T.: Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neural systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Journal of Neurosciences* 2001; 21: 750–757.

193. Murray J.L., Lopez A. (red.). The global burden of disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
194. Gunderson J.G., Mosher L.R.: The cost of schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1975; 132: 901–906.
195. Rice D.P., Miller L.S.: Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (Suppl. 34): 4–9.
196. Wyatt R.J., Henter I., Leary M.C., Taylor E.: An economic evaluation of schizophrenia – 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 196–205.
197. Rouillon F., Toumi M., Dansette G.Y. i in.: Some aspects of the costs of schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 578–594.
198. DeHert M., Thys E., Boydens J. i in.: Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull* 1998; 24: 519–527.
199. De Hert M., Thys E., Peuskens J.: The costs of schizophrenia. *Acta Psychiatr Belgica* 1998; 98 (Suppl. 1): 9–16.
200. Davies L.M., Drummond M.F.: Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry* 1994; 165 (Suppl. 25): 18–21.
201. Knapp M.R.J.: Cost of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 509–518.
202. Guest J.F., Cookson R.F.: Cost of schizophrenia to UK society: an incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 597–610.
203. Andrews G., Hall W., Goldstein G. i in.: The economic costs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 537–543.
204. Langley-Hawthorne C.: Modelling the lifetime costs of treating schizophrenia in Australia. *Clin Ther* 1997; 19: 1470–1495.
205. Kissling W., Höffler J., Seemann U. i in.: Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschrift Neurol Psychiat* 1999; 67: 29–36.
206. Wasylenki D.A.: The cost of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1994; 39 (Suppl. 2): 65–69.
207. Goeree R., O'Brien B.J., Goering P. i in.: The economic burden of schizophrenia in Canada. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 464–472.
208. Evers S.M.A.A., Ament A.J.H.A.: Costs of schizophrenia in the Netherlands. *Schizophr Bull* 1995; 21: 141–153.
209. Rund B.R., Ruud T.: Cost of services of schizophrenic patients in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 120–125.
210. Jönsson D., Wälinder J.: Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 199–201.
211. Suleiman T.G., Ohaeri J.U., Lawal R.A. i in.: Financial cost of treating out-patients with schizophrenia in Nigeria. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 364–368.
212. Shah A., Jenkins R.: Mental health economic studies from the developing countries reviewed in the context of those from developed countries. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 87–103.
213. Amaddeo F., Beecham J.K., Bonizzato P. i in.: The use of a case register to evaluate the cost of psychiatric care. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 195–198.
214. Salize H.J., Rössler W.: How expensive is the comprehensive health care of schizophrenic patients living in the community? A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 42–48.
215. Haro J.M., Salvador-Carrulla L., Cabases J. i in.: Utilisation of mental health services and costs of patients with schizophrenia in three areas of Spain. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 334–340.
216. Knapp M.R.J., Almond S., Percudani M.: Costs of schizophrenia, a review. In: *Schizophrenia*. May M, Sartorius N (red.). Chichester: John Wiley Sons; 1999. pp. 407–454.
217. Lindström E.: The hidden cost of schizophrenia. *J Drug Devel Clin Practice* 1996; 7: 281–288.
218. National Health Service Executive. Burden of disease. Leeds: NHSE; 1996.
219. Nightengale B.S., Crumly J.M., Liao J. i in.: Current topics in clinical psychopharmacology. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents vs. risperidone. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 373–382.

220. Nightengale B.S., Garrett L., Waugh S. i in.: Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting. *Am J Managed Care* 1998; 4: 360–366.
221. Gianfrancesco F., Mahmoud R., Wang, R-H.: Use of health care resources by patients treated with risperidone versus other antipsychotic agents. Abstract presented at CINP Congress, Glasgow, Scotland. 1998.
222. Schiller M.J., Shumway M., Hargreaves W.A.: Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 228–232.
223. Souetre E., Martin P., Lecanu J.P. i in.: Medico-economic assessment of neuroleptics in schizophrenia: amisulpride versus haloperidol. *Encephale* 1992; 18: 263–269.
224. Honigfeid G., Patin J.: A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 882–885.
225. Meltzer J.Y., Cola P., Way L. i in.: Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1630–1638.
226. Aitchison K.J., Kerwin R.W.: Cost-effectiveness of clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 125–130.
227. Geronimi-Ferret D., Lesay M., Barges-Bertocchio M.H. i in.: Evaluation medico-economique du traitement par la clozapine versus les traitements neuroleptiques anterieurs. *L'Encéphale* 1997; 23 (Suppl. 4): 24–31.
228. Percudani M., Fattore G., Galletta J. i in.: Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand*, 1999; 99: 274–280.
229. Albright P.S., Livingstone S., Keegan D.L. i in.: Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy: a retrospective analysis using the Saskatchewan Health Linkable Databases. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 289–299.
230. Keegan D.L., Albright P., Petersen T.: Long-term healthcare resource utilisation and costs before and after initiation of risperidone treatment in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 233–237.
231. Finley P.R., Sommer B.R., Corbitt J.L. i in.: Risperidone: clinical outcome predictors and Cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 75–81.
232. Guest J.F., Hart W.M., Cookson R.F. i in.: Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. *Br J Med Economics* 1996; 10: 59–67.
233. Hart W.M., Lindström E., Guest J.F.: Economic impact of the use of risperidone for the treatment of chronic schizophrenia in Ireland. *Irish J Psychiatry* 1997; 16: 12–16.
234. Foster R.H., Goa K.L.: Risperidone: a pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia (review). *Pharmacoeconomics* 1998; 14(1): 97–133.
235. Sacristan J.A., Gómez J.C., Martín J.: Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 29–35.
236. Hamilton S.H., Revicki D.A., Edgell E.T. i in.: Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized trial. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 469–480.
237. Glazer W.M.: Formulary decisions and health economics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 19): 23–29.
238. Revicki D.A.: Pharmacoeconomic evaluation of treatments for refractory schizophrenia: clozapine-related studies. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 1): 7–11, discussion 28–30.
239. Foster R.H., Goa K.L.: Olanzapine: a pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(6): 611–640.
240. Essock S.H., Frisman L.K., Cowell N.H., Hargreaves W.A.: Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 987–994.

241. Obenchain R.L., Johnstone B.M.: Mixed model imputation of cost data for early discontinuers from a randomized clinical trial. *Drug Inf J* 1999; 33: 191–207.
242. Tunis S.L., Johnstone B.M., Bigson P.J. i in.: Changes in perceived health and functioning as a Cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 19): 38–45.
243. Hamilton S.H., Edgelt E.T., Revicki D.A., Breier A.: Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 245–255.
244. Mahmoud R., Engelhart L., Oster G., Ollendorf D.: The Risperidone Outcome Study of Effectiveness (ROSE): a model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 1999 (suppl 3): 42–47.
245. Lehman A.F.: Introduction of antipsychotic agents: clinical, economic and legal considerations in the treatment of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60 (suppl 19): 3–4.
246. Kendell R.E.: The classification of depressions: a review of contemporary confusions. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 15–28.
247. Jones R., Lydeard S., Dunleavy J.: Problems with implementing guidelines: a randomized controlled trial of consensus management of dyspepsia. *Qual Health Care* 1993; 2: 217–222.

Podziękowania

Światowe Towarzystwo Psychiatryczne pragnie podziękować za pomoc następującym firmom farmaceutycznym Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Jansen Pharmaceutica, Knoll AG H Lundbeck A/S Pfizer, Sanofi-Synthelabo i Servier za pomoc techniczną.

Dodatek 1

CZŁONKOWIE ZESPOŁU TEMATYCZNEGO

Dr W. Wolfgang Fleischhacker, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, Innsbrück University Clinics, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbrück, Austria

Dr Annette Gjerris, Chair, Department of Psychiatry, Gentofte University Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup, Denmark

Dr Ursula Kem, Director and Professor, Head of Neurology, Psychiatry, Anaesthesiology, Addiction, Clinical Pharmacology II, Federal Institute for Drugs and Medical Devices Seestrasse 10, D-13353 Berlin, Germany

Professor Martin Knapp, Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Sciences, Houghton Street, London WC2A 2AE, UK

Dr Brian E. Leonard, Professor of Pharmacology, National University of Ireland, Galway, Ireland

Dr Jeffrey Lieberman, Thad and Alice Eure Distinguished Professor of Psychiatry, Pharmacology and Radiology, University of North Carolina School of Medicine, 7025 Neurosciences Hospital, CB7160 Chapel Hill, NC 27599-7160, USA

Professor Juan J. Lopez-Ibor, President, World Psychiatric Association, Clinica Lopez-Ibor, C./Nueva Zelanda 44, E-28035 Madrid, Spain

Mr Bas van Raay, President, EUFAMI, Siegersteeg 2, 7734 PG Wsteren, The Netherlands

Professor Nonnan Sartorius, Chair, HUG Hôpitaux Universitaires de Geneve, Belle-Idée, Bâtiment Les Voirons, 2 chemin du Petit-Bel-Air, CH-1225 Chêne-Bourg/Geneva, Switzerland

Mrs Esther Twomey, Vice-President, EUFAMI, Effoldstown Farm Lusk, Ire-Couny Fingal, Ireland

**LISTA EKSPERTÓW ZAPROSZONYCH DO SKOMENTOWANIA
WERSJI ROBOCZEJ OPINII**

Professor Dr M. Ackenheil, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Innenstadt,
D-80336 Munich, Germany

Professor A.C. Altamura, University of Milan, Istituto di Scienze Biomediche, Ospedale L. Sacco,
I-20157 Milan, Italy

Professor Jean-Michel Azorin, F-13274 Marseille Cedex 09, France

Professor Pierre Baumann, Unité de Biochimie et Pharmacologie Clinique, CH-1008 Prilly-
-Lausanne, France

Dr Edgard G. Belfort, Presidente, Sección Infantil de APAL, Caracas 1010, Venezuela

Professor Peter Berner, 14 rue Mayet, F-75006 Paris, France

Dr Istvan Bitter, Semmelweis University of Medicine, H-1083 Budapest, Hungary

Professor Giovanni Cassano, Istituto Clinica Psichiatrica, Università degli Studi di Pisa, Ospedale
Sama Chiara, I-56100 Pisa, Italy

Dr Daniel E Cassay, VA Medical Center, Portland, OR 97201, USA

Professor Wen-Ho Chang, Laboratory of Biological Psychiatry, Taipei City Psychiatry Centre,
Taipei, Taiwan 10510, Republic of China

Professor George N. Christodoulou, Department of Psychiatry, Eginition Hospital, 11528 Athens,
Greece

Mr Ron Coleman

Dr Timothy J. Crow, Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford OX3 7JX, UK

Professor Harmik Davidian, PO Box 13185-734, Tehran, I. R., Iran

Professor J. A. Den Boer, Academic Hospital Groningen, NL-9700 RB Groningen, The Netherlands

Dr Ruth Dickson, University of Calgary, Calgary, Alberta T1Y 6J4, Canada

Professor Sonia Dollfus, CHU Côte de Nacre, F-14033 Caen Cedex, France

Dr Ruth Dunitz, Martin Dunitz Ltd, GB, London NW10AE, UK

Dr Marina Economou, Department of Psychiatry, Eginition Hospital, 1528 Athens, Greece

Professor Robin A. Emsley, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa

Professor Dr med. P. Falkai, Psychiatrische Klinik der Universität, D-53105 Bonn, Germany

Mr Lars Farde, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Professor Vera Folnegović-Šrnalc, Psihijatrijska Bolnica 32, 41090 Vrapce-Zagreb, Croatia

Professor Jan Füredi, Postgraduate Medical University, Department of Psychiatry and Clinical
Psychology, H-1281 Budapest, Hungary

Professor Dr Wolfgang Gaebel, Heinrich-Heine-Universität, D-40629 Düsseldorf, Germany

Dr Jes Gerlach, Sc. Hans Hospital, DK-4000 Roskilde, Denmark

Dr William Glazer, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, New York, NY
10013, USA

Professor Hannes Heimchen, Reifträgerweg 30A, D-14129 Berlin, Germany

Professor Dr Fritz A. Henn, Central Institute of Mental Health, 68159 Mannheim, Germany

Mr John Hsiao, Adult Geriatric Treatment and Preventive Intervention Research Branch, DSIR/
NIMH, Bethesda, MD 20892-9635, USA

Professor M. Jarema, Head, Department of Psychiatry (III), Institute of Psychiatry and Neurology,
02-957 Warsaw, Poland

- Dr Jan Olav Johannessen**, Racoland Psychiatric Services, 4004 Stavanger, Norway
- Dr Eve C. Johnstone**, Department of Psychiatry, The University of Edinburgh, Edinburgh EH10 5HF, UK
- Dr John M. Kane**, Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Glen Oaks, NY 11004, USA
- Professor Dr Siegfried Kasper**, Department of General Psychiatry, University of Vienna, A-1090 Vienna, Austria
- Professor Marianne Kastrup**, Transcultural Psychiatry Unit, Psychiatric Department, Rigshospitalet, Blegdamsvej, 2100 Copenhagen, Denmark
- Professor Heinz Katschnig**, Vorstand der Universitätsklinik für Psychiatric Psychiatrie, A-1090 Vienna, Austria
- Dr Valery N. Krasnov**, Moscow Research Institute of Psychiatry, 107258 Moscow, Russia
- Dr Parmanand Kulhara**, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh 160 012, India
- Associate Professor Tim Lambert**, Centre for Cultural Studies in Health, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria 3065, Australia
- Dr Yves Lecrubier**, INSERM U 302, Hôpital La Salpêtrière, F-75651 Paris Cedex, France
- Dr Margaret Leggatt**, President, World Schizophrenia Fellowship for Schizophrenia and Allied Disorders, North Cariton 3054, Victoria, Australia
- Mr Anthony F. Lehmann**, Center for Mental Health Services Research, Baltimore, MD 21201, USA
- Professor Jan Libiger**, Head, Clinical Division, Prague Psychiatric Centre, 181 03 Prague 8, Czech Republic
- Professor Leif Lindström**, Psykiamska forskningsenheten Centrallasarettet, S-721 89 Yasteras, Sweden
- Professor Slobodan Loga**, ul. Bolnicka 25, Sarajevo, Bosnia & Herzegovina
- Professor Jouko Lönnqvist**, Finland
- Professor Mario Maj**, Clinica Psichiatrica, 13 Facolta di Medicine e Chirurgia, Policlinico Universitario, I-80138 Naples, Italy
- Dr Stephen Marder**, Director, Mental Illness Research, Education and Clinical Center of the VA Desert-Pacific Healthcare Network, West Los Angeles, Los Angeles, CA 90073, USA
- Dr Joseph McEvoy**, Duke University Medical Center, Division of Biological Psychiatry, John Umstead Hospital, Bumer, NC 27509, USA
- Dr Ingrid Melle**, Division of Psychiatry, Ullevaal Hospital, N-0407 Oslo, Norway
- Professor Juan E. Mezzich**, Mount Sinai School of Medicine, NYU, Fifth Avenue and 100th Street, Box 1093, New York, N.Y. 10029-6574, USA
- Professor Roger Montenegro**, Juncal, 2425, 8°B, 1425 Buenos Aires, Argentina
- Dr S.N. Mosolov**, Chief, Department of Psychopharmacology, Moscow Research Institute of Psychiatry, 107258 Moscow, Russia
- Professor Driss Moussaoui**, Centre Psychiatrique Universitaire, Ibn Rushd, Casablanca, Morocco
- Dr M.C. Murray**, The Keri Neale Foundation, StaffordST16 1BS, UK
- Dr R. Srinivasa Murthy**, Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore-560 029, India
- Dr D. Naber**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Hamburg, D-20246 Hamburg, Germany
- Dr A.O. Odejide**, Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria
- Professor Ahmed M.F. Okasha**, Ain Shams University, Kasr-el-Nil, Cairo, Egypt
- Professor Jean-Pierre Olie**, Hôpital Sainte Anne, F-75004 Paris, France
- Dr D.G. Cunningham Owens**, University of Edinburgh, Royal Edinburgh Hospital, Edinburgh EH10 5HF, UK
- Dr Michael Phillips**, Beijing Hui Long Guan Hospital, Beijing 100096, People's Republic of China
- Professor Pierre Pichot**, 24 rue des Fossés Saint-Jacques, F-75005 Paris, France
- Dr Gary Remington**, The Clark Institute of Psychiatry, Schizophrenia Division, Toronto, Ontario M5T 1R5, Canada

Professor Ranan Rimon, Finland

Professor Janusz Rybakowski, Department of Adult Psychiatry, University of Medical Sciences
Poznan, 60572 Poznan, Poland

Dr Benedetto Saraceno, Director, Department of Mental Health, World Health Organization, CH-
1211 Geneva, Switzerland

Univ.-Doz. Prim. Dr W. Schöny, Head, Section of Psychiatry, Österreichischer Nervenärzte und
Psychiater, Wagner-Jauregg-Krankenhaus, A-4020 Linz, Austria

Dr Goran Sedvall, Department of Clinical Neurosciences, Psychiatry Section, Karolinska Hospi-
tal, S-17176 Stockholm, Sweden

Dr Tonmoy Sharma, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, Denmark Hill, London SE5 8AF,
UK

Mr Joel Slack, Respect International, Inc., Montgomery, AL 36124, USA

Dr C.J. Sloof, Dutch Schizophrenia Foundation, NL-3769 ZJ Soesterberg, The Netherlands

Dr Steven M. Stahl, Director, Clinical Neuroscience Research Center, San Diego, CA 92122, USA

Professor C.N. Stefanis, Department of Psychiatry, Eginition Hospital, Athens University Medi-
cal School, 11528 Athens, Greece

Ms Carol Tamminga, University of Maryland, Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore,
MD 21228, USA

Professor A. Tiganov, National Mental Health Research Centre, Academy of Medical Sciences,
113152 Moskva, Russia

Dr J.J. Vanos, Department of Psychiatry and Neuropsychology, European Graduate School of
Neuroscience, Maastricht University, NL-6200 MD Maastricht, The Netherlands

Professor John Waddington, Department of Clinical Pharmacology, Royal College of Surgeons
in Ireland, Dublin 2, Ireland

Dr Harvey Whiteford, The World Bank, Health, Nutrition and Population, Human Development
Network, Washington, DC 20433, USA

Ms Glenda Wildschut, 9 Wembley Avenue, Plumstead 7800, Republic of South Africa

LISTA ORGANIZACJI KONSULTUJĄCYCH

Member Societies of the World Psychiatric Association (WPA)

American Psychiatric Association
Argentinean Association of Psychiatrists
Armenian Association of Psychiatrists and Narcologists
Association of Free Psychiatrists of Romania
Association of Psychiatrists in Nigeria
Austrian Society of Neurologists and Psychiatrists
Azerbaijan Psychiatric Association
Bangladesh Association of Psychiatrists
Barbados Association of Psychiatrists
Bolivian Society of Psychiatry
Brazilian Association of Psychiatry
Bulgarian Psychiatric Association
Byelorussian Psychiatric Association
Canadian Psychiatric Association
Chinese Society of Psychiatry
Colombian Association of Psychiatry
Costa Rican Psychiatric Association
Croatian Psychiatric Association
Cuban Society of Psychiatry
Cyprus Psychiatric Association
Czech Psychiatric Society
Danish Psychiatric Association
Danubian Psychiatric Association
Dominican Society of Psychiatry
Ecuadorean Association of Psychiatry
Egyptian Psychiatric Association
Estonian Psychiatric Association
Finnish Psychiatric Association
Foundation for Interdisciplinary Investigation of Communication
Francophone International Federation of Psychiatry
French Association of Psychiatrists in Private Practice
French Association of Psychiatry
French Scientific Association of Psychiatrists in Public Service
Georgian Psychiatric Association
German Society of Psychiatry, Psychotherapy and Neurology
Ghana Psychiatric Association
Global Alliance of Mental Illness Advocacy Networks (GAMIAN) – Europe
Guatemalan Psychiatric Association
Hellenic Psychiatric Association
Hellenic Society of Neurology and Psychiatry
Honduran Society of Psychiatry

Hong Kong College of Psychiatrists
Hungarian Psychiatric Association
Icelandic Psychiatric Association
Independent Psychiatric Association of Russia
Indian Association for Social Psychiatry
Indian Psychiatric Society
Indonesian Psychiatric Association
International Association of Ethnopsychologists and Ethopsychiatrists
International Society of Psychopathology of Expression (France)
Iranian Psychiatric Association
Iraqi Society of Psychiatrists
Israeli Psychiatric Association
Italian Association for Research in Schizophrenia
Italian Psychiatric Association
Japanese Society of Psychiatry and Neurology
Jordan Association of Psychiatrists
Kazakh Association of Psychiatrists and Narcologists
Korean Neuropsychiatric Association
Kuwait Psychiatric Association
Kyrgyz Science and Practical Community of Psychiatrists
Latin American Psychiatric Association (APAL)
Latvian Psychiatric Association
Lebanese Psychiatric Association
Lithuanian Psychiatric Association
Luxembourgese Society of Psychiatry, Neurology and Psychotherapy
Malaysian Psychiatric Association
Mauricius Psychiatric Association
Mexican Psychiatric Association
Mexican Society of Neurology and Psychiatry
Moroccan Society of Psychiatry
Netherlands Psychiatric Association
Nicaraguan Psychiatric Association
Norwegian Psychiatric Association
Pakiscan Psychiatric Society
Panamanian Society of Psychiatry
Papua New Guinea Psychiatric Association
Paraguayan Society of Psychiatry
Peruvian Psychiatric Association
Philippine Psychiatric Association
Polish Psychiatric Association
Porcuguese Association of Psychiatry
Porcuguese Society of Psychiatry and Mental Health
Psychiatric Association of Bosnia – Herzegovina
Psychiatric Association of Macedonia (FYROM)
Psychiatric Association of Rio de Janeiro State
Psychiatric Association of Slovenia
Psychiatric Association of Thailand
Romanian League for Mental Health
Romanian Psychiatric Association
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
Royal Society of Mental Medicine of Belgium
Russian Society of Psychiatrists

Salvadorean Association of Psychiatry
Singapore Psychiatric Association
Slovak Psychiatric Association
Society for Settlement of Physically & Mentally Disabled
Society of Flemish Neurologists and Psychiatrists (Belgium)
Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery (Chile)
Society of Psychiatry of Rio Grande do Sul (Brazil)
Society of Psychiatry of Uruguay
Society of Psychopathology and Mental Hygiene of Dakar (Senegal)
South African Society of Psychiatrists
Spanish Association of Neuropsychiatry
Spanish Society of Psychiatry
Swedish Psychiatric Association
Swiss Society of Psychiatry
Syrian Arab Association of Psychiatrists
Taiwanese Society of Psychiatry
The Psychiatric Evolution (France)
The Royal College of Psychiatrists
Tunisian Society of Psychiatry
Turkish Neuropsychiatric Association
Ukraine Scientific Society of Neurologists, Psychiatrists and Narcologists
Ukrainian Psychiatric Association
Venezuelan Society of Psychiatry
World Association for Dynamic Psychiatry
Yemen Psychiatrists and Neurologists Association
Yugoslav Association of Psychiatric Institutions (YUKO)
Yugoslav Psychiatric Association

Other Non-governmental Organizations

Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP)
European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
Federacion Latinoamericana de Psiquiatria Biologica
World Association for Psychiatric Rehabilitation (WAPR)
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
International Union of Users of Psychiatric Services
European Network of (Ex-)Users and Survivors of Psychiatry

Governmental Organizations

World Health Organization

Pharmaceutical Companies

Astra Zeneca
Bristol-Myers Squibb
Eli Lilly and Company
Janssen Pharmaceutica
Knoll AG
H. Lundbeck A/S
Pfizer
Sanofi-Synthelabo
Servier

LISTA SPOTKAŃ LOKALNYCH ORAZ RAPORTÓW Z TYCH SPOTKAŃ

National Meetings that Reviewed the Second Draft of the Consensus Statement

Buenos Aires, Argentina, 18 September 2000
Melbourne, Australia, 16 October 2000
Sao Paulo, Brazil, 27 November 2000
Santiago, Chile, 28 November 2000
Bucaramanga, Colombia, 15 October 2000
Prague, Czech Republic, 26 May 2000
Tartu, Estonia, 25 November 2000
Berlin, Germany, 10 March 2000
Hong Kong, China, 30 October 2000
Jakarta, Indonesia, 11 October 2000
Seoul, Korea, 16 November 2000
Ipoh, Malaysia, 15 October 2000
Asunción, Paraguay, 15 November 2000
Singapore, 21 October 2000
Montevideo, Uruguay, 20 November 2000
Caracas, Venezuela, 17 October 2000
Madrid, Spain, 25 April 2000

The following meetings of presidents of psychiatric societies were convened for the purpose of planning national meetings.

Madrid, Spain, 25 April 2000 (presidents of psychiatric societies in Latin America)
Kyoto, Japan, 10 April 2000 (presidents of psychiatric societies in Asia)
Copenhagen, Denmark, 22 August 2000 (presidents of psychiatric societies in Nordic countries)

Meetings in 2001

Copenhagen, Denmark, 18 January 2001
Beijing, China, 28 February 2001
Helsinki, Finland, 18 May 2001
Warsaw, Poland, 17 May 2001

The recommendations and comments made by the national meetings will be fully utilized in the development of the Update of this Review scheduled for publication in mid-2002.

ASPEKTY PRAWNE

Wprowadzenie

Warunkiem włączenia leku przeciwpsychotycznego do codziennej praktyki klinicznej jest wprowadzenie leku na rynek zgodnie z obowiązującymi przepisami rejestracyjnymi. W Dodatku 5 opisano w skróconej formie procedury wymagane do rejestracji leku, aby wyjaśnić czytelnikowi opracowania wszystkie prawne i formalne uwarunkowania związane z tym procesem. Podkreślamy przy tym, że wszystkie leki przeciwpsychotyczne wymienione w niniejszym dokumencie (jeśli nie zostało to inaczej sformułowane) poddane były skrupulatnym badaniom pod względem jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej.

Warunki oraz procedury wymagane do wprowadzenia na rynek nowego produktu medycznego, w tym również leku przeciwpsychotycznego („rejestracja nowego produktu medycznego”), są z reguły określone w odpowiednich przepisach prawnych obowiązujących w danym kraju. Wnioski rejestracyjne powinny zostać przedstawione kompetentnym autorytetom medycznym, podejmującym następnie decyzję o rejestracji. W procesie podejmowania decyzji analizuje się dany lek pod względem jakości, bezpieczeństwa (łącznie z danymi toksykologicznymi lub danymi z badań przedklinicznych) oraz skuteczności klinicznej. W opinii o leku zwykle zawarta jest odpowiedź na pytanie, czy dany produkt medyczny może być bezpiecznie stosowany i nie stanowi zagrożenia dla zdrowia publicznego. Następnie te same gremia podejmują decyzję o warunkach bezpiecznego stosowania produktu medycznego, które powinny być uwzględnione w ulotce informacyjnej, tj. o zamieszczeniu tam informacji przeznaczonych dla specjalistów (określanej np. jako „skrócona informacja o leku” lub „informacje medyczne”) oraz dla pacjentów („ulotka informacyjna dla pacjentów”). Treść ulotek informacyjnych lub instrukcji stosowania danego produktu medycznego zostaje zatwierdzona przez odpowiednie organa zajmujące się ochroną zdrowia. Informacje zawarte w tych materiałach powinny być rzetelne i nie mieć komercyjnego charakteru, gdyż będąc kierowane do lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy psychiatrów oraz pacjentów, stanowią źródło informacji o dużym znaczeniu dla opinii publicznej. Z uwagi na to, że informacje ogólnie dostępne (np. w czasopiśmie naukowych) zazwyczaj nie są kompletne (i często również nie obiektywne, gdyż podkreśla się w nich głównie korzyści wynikające ze stosowania leku), pierwszym obiektywnym źródłem wiedzy na temat nowego produktu medycznego powinny być informacje zawarte w ulotkach pod warunkiem zatwierdzenia ich treści przez odpowiednie organa kompetentne w tym zakresie.

Podczas procesu rejestracyjnego leku nie bierze się zwykle pod uwagę aspektów społeczno-ekonomicznych i finansowych, takich jak np. porównanie społecznych kosztów związanych z chorobą i kosztów leczenia (w tym kosztów alternatywnych metod terapeutycznych). Niemniej jednak władze zajmujące się polityką zdrowotną w danym kraju poprzez zmiany systemu refundacji leków ograniczają niekiedy dostęp pacjentów do określonych leków pomimo pozytywnej decyzji rejestracyjnej.

Analiza korzyści i ryzyka związanego z oceną nowego leku

Pomimo istnienia często znacznych różnic pomiędzy różnymi krajami w zakresie wykorzystywanych w procesie rejestracji nowego leku standardów oceny farmakologicznej/toksykologicznej oraz przydatności klinicznej, wszędzie prowadzi się prace nad unifikacją procedur badawczych. Prowadzony jest ciągły dialog pomiędzy organami służby zdrowia tworzącymi przepisy, lekarzami, przedstawicielami instytucji badawczych oraz pracownikami przemysłu farmaceutycznego.

Podstawą oceny ryzyka i korzyści jest to, by w świetle aktualnej wiedzy naukowej i medycznej potencjalne korzyści związane ze stosowaniem nowego produktu medycznego przewyższały możliwe ryzyko.

Na sposób przeprowadzania oceny wpływać mogą zasady ogólne (np. przepisy sformułowane przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji, Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej, regulacje dotyczące Metod Statystycznych Wykorzystywanych w Badaniach Klinicznych, Zasady Doboru Grup Kontrolnych, Stopnia Ekspozycji Populacji oraz Roli Czynn timer Etnicznych) lub szczegółowe przepisy i procedury odnoszące się do danej klasy terapeutycznej. Rekomendacje dotyczące sposobu prowadzenia badań klinicznych nad produktami medycznymi stosowanymi w leczeniu schizofrenii zostały opracowane przez organizacje zajmujące się ochroną zdrowia, stowarzyszenia akademickie oraz konferencje, których celem było opracowanie wspólnych zasad postępowania medycznego (Deklaracja Helsińska w różnych wersjach, wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia).

Należy jednak zauważyć, że pomimo wysiłków na rzecz unifikacji procesu rejestracji produktów farmaceutycznych, w poszczególnych krajach istnieją często znaczne różnice w tym zakresie. Należy zatem stwierdzić, że dostępność leków zależy również od sytuacji prawnej w danym kraju. Jednym z podstawowych warunków rejestracji leku jest istnienie kompletnej dokumentacji potwierdzającej bezpieczeństwo i skuteczność danego produktu medycznego. W niektórych krajach wymagane są badania kontrolowane przy pomocy placebo, w innych natomiast lek może zostać zarejestrowany na podstawie wyników badań porównujących nowy preparat z lekami już zarejestrowanymi. W poszczególnych krajach mogą także występować różnice co do wskazań rejestracyjnych: np. w niektórych krajach określone leki mogą być stosowane wyłącznie w leczeniu schizofrenii, w innych natomiast mogą być zarejestrowane jako leki przeciwpsychotyczne, co umożliwi ich stosowanie w znacznie szerszym zakresie. W niektórych krajach w odmienny sposób traktuje się ocenę potencjalnych korzyści w zakresie wpływu leku na nasilenie objawów negatywnych lub afektywnych.

W zależności od lokalnych uwarunkowań instytucje zajmujące się rejestracją leków wykorzystują do oceny skuteczności leku dane dodatkowe z badań klinicznych (redukcja punktacji w skalach klinicznych) obok podstawowych zmiennych skuteczności leczenia. Niekiedy dane te wystarczają do tego, by dany produkt medyczny określić jako „skuteczny wobec objawów ubytkowych (depresyjnych) u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii”. Inne instytucje np. *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), czy *Food and Drug Administration* (FDA) wydadzą taką opinię wyłącznie w oparciu o pozytywne wyniki badań zaprojektowanych specjalnie do oceny określonego aspektu leczenia, czy wymiaru skuteczności danego leku.

Kolejnym warunkiem uzyskania zgody na rejestrację leku jest wykazanie jego skuteczności w leczeniu podtrzymującym (niezależnie od skuteczności w perspektywie krótkoterminowej). Inny cel leczenia – zapobieganie nawrotom, traktowany jest jako szczególna (dodatkowa) cecha danego leku, której obecność może jednak zostać potwierdzona dopiero w trakcie badań długoterminowych.

Ogólnie, dokumentacja kliniczna dołączana do wniosku rejestracyjnego powinna zawierać: (1) dane z badań klinicznych, które uzasadniają proponowane wskazania terapeutyczne leku, (2) dane z badań klinicznych uzasadniające proponowane dawkowanie oraz sposób podawania leku, a także przewidywany czas leczenia (również ewentualne zalecenia monitorowania bezpieczeństwa leczenia w perspektywie długoterminowej), (3) objawy niepożądane – uporządkowane ze względu na częstość ich występowania oraz nasilenie, (4) przeciwwskazania, ostrzeżenia specjalne oraz środki ostrożności (np. informacje na temat potencjalnych grup ryzyka, metod redukcji dawki leku oraz środków ostrożności takich jak ciągły nadzór nad bezpieczeństwem leczenia), (5) potencjalne interakcje z innymi lekami lub potrawami istotne z klinicznego punktu widzenia, (6) informacje na temat stosowania leku podczas ciąży i laktacji, (7) informacja, czy podczas stosowania preparatu można prowadzić pojazdy lub obsługiwać urządzenia mechaniczne, (8) właściwości farmakodynamiczne leku istotne dla skuteczności klinicznej leku i/lub występowania zdarzeń niepożądanych, (10) właściwości farmakokinetyczne preparatu istotne dla sposobu stosowania leku.

Dane z badań przedklinicznych (toksykologicznych) oraz dane z badań farmakologicznych (na temat jakości leku) dopełniają całości wniosku rejestracyjnego. Wszystkie powyższe informacje są brane pod uwagę również w trakcie przygotowywania informacji o leku. Z uwagi na globalny charakter badań klinicznych oraz fakt, że wnioski rejestracyjne mogą być składane w krajach innych niż te, w których prowadzone były badania kliniczne, w informacji na temat leku powinna znaleźć się analiza możliwości występowania zniekształceń pojawiających się w trakcie wykonywania badań oraz to, czy wyniki uzyskane w określonych warunkach mogą być ekstrapolowane lub generalizowane.

Szczególne znaczenie ma ocena występowania „zdarzeń niepożądanych” (wraz z domniemanym związkiem tych zdarzeń z badanym lekiem) lub „niepożądanych reakcji na lek” (wraz z podejrzanym związkiem przyczynowo-skutkowym) w odniesieniu do ogólnej liczby pacjentów stosujących dany lek. Z uwagi na to,

że liczba pacjentów stosujących badany lek w momencie jego pierwszej rejestracji jest niewielka, niewiele wiadomo również o rzadko występujących, a potencjalnie groźnych zdarzeniach niepożądanych. Dlatego też wniosków na temat ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem danego leku, jakie płyną z analizy dokumentów rejestracyjnych, nie należy traktować jako ostateczne.

Monitorowanie leku po jego zarejestrowaniu

W wielu krajach od firm farmaceutycznych wymaga się dostarczania informacji na temat działania leku przez określoną liczbę lat po jego rejestracji i wprowadzeniu na rynek. Działanie to ma na celu potwierdzenie informacji z badań przedrejestracyjnych, szczególnie danych dotyczących relacji pomiędzy ryzykiem a korzyściami związanymi ze stosowaniem leku na większej i mniej selektywnie dobranej grupie pacjentów. Ten typ monitoringu pomaga wychwytywać rzadko występujące działania niepożądane, które mogą zostać niezauważone w fazie badaniach przedrejestracyjnych. Poza aspektem bezpieczeństwa stosowania leku, badania takie dostarczają także danych na temat nowych obszarów działania i skuteczności leku.

Wpływ przepisów dotyczących rejestracji leków na ich dostępność

Wiadomo, że w niektórych krajach skomplikowane wymogi rejestracyjne mają negatywny wpływ na dostępność leków przeciwpsychotycznych. Poza aspektami związanymi z uzyskaniem zgody na wprowadzenie leku na rynek, kompetentne urzędy mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby osób stosujących dany lek poprzez ograniczenie zakresu refundacji w niektórych grupach pacjentów. Może to mieć bezpośredni związek z informacjami zawartymi w informacji na temat leku, np. refundacja leku zalecanego w przypadku schizofrenii możliwa jest wyłącznie w przypadku rozpoznania tej choroby u określonego pacjenta, a nie w przypadku zastosowania tego leku pacjentom z rozpoznaniem zaburzenia schizoafektywnego. Istnieje możliwość, że firmy ubezpieczeniowe nie będą pokrywały kosztów leczenia danym lekiem przeciwpsychotycznym u osób z dominującymi objawami negatywnymi, jeżeli w informacji o leku nie podano informacji, że jest on „skuteczny wobec objawów negatywnych”. W innych przypadkach lekarzom wolno będzie na początku leczenia przepisywać pacjentom tańsze leki, a dopiero gdy te okażą się nieskuteczne, będzie można sięgnąć po leki droższe.

Wszystkie powyższe przykłady przytaczamy po to, by podkreślić fakt, że na leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wpływ mają nie tylko względy medyczne i naukowe, ale także wiele innych czynników, będących poza kontrolą służby zdrowia. Stwarza to sytuację, w której pacjenci mieszkający w krajach o bardziej restrykcyjnych przepisach rejestracyjnych mogą przez to być w dużo gorszej sytuacji, nie mając możliwości skorzystania z najskuteczniejszej w swoim przypadku metody leczenia.

CHARAKTERYSTYKA FARMAKOLOGICZNA LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH DRUGIEJ GENERACJI OBECNIE ZAREJESTROWANYCH ORAZ ZNAJDUJĄCYCH SIĘ W FAZIE BADAŃ

Zarejestrowane leki przeciwpasychotyczne drugiej generacji

Przyjmuje się, że podstawowy mechanizm działania klasycznych leków przeciwpasychotycznych polega na blokowaniu receptorów dopaminowych D_2 w układzie limbicznym oraz prążkowie. Uważa się, że za aktywność przeciwpasychotyczną klasycznych neuroleptyków odpowiada blokada receptorów dopaminowych w układzie limbicznym, zaś zmniejszenie aktywności układu dopaminergicznego w prążkowie nie tylko powoduje powstawanie objawów pozapiramidowych, a być może również przyczynia się do rozwoju późnych dyskinez. Blokada receptorów D_2 w obrębie osi przysadkowo-podwzgórzowej prowadzić może do hiperprolaktynemii. Skuteczność przeciwpasychotyczna wszystkich klasycznych neuroleptyków jest zbliżona. Dzięki badaniom prowadzonym przy użyciu metod neuroobrazowania w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii stwierdzono, że większość leków przeciwpasychotycznych, ocenianych w zakresie dawek terapeutycznych, blokuje ponad 70% receptorów D_2 w okolicy jąder podkorowych. Wyniki te pozwoliły na wyjaśnienie związku pomiędzy korzystnymi efektami działania leków a objawami pozapiramidowymi związanymi z leczeniem. Zakres blokowania receptorów D_1 przez klasyczne leki przeciwpasychotyczne waha się pomiędzy 7% a 29%, w zależności od rodzaju leku.

Skuteczność leków przeciwpasychotycznych drugiej generacji (np. klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny czy risperidonu) zależna jest od antagonistycznego działania tych leków wobec receptorów 5-HT₂ łącznie z aktywnością wobec receptorów D_2 i innych receptorów dopaminowych. Niektóre z leków przeciwpasychotycznych drugiej generacji cechują się stosunkowo niewielkim potencjałem do wywołania objawów pozapiramidowych, co wiąże się z mniejszą zdolnością do blokowania receptorów D_2 (poniżej 50%) lub wysokim powinowactwem do receptorów 5-HT₂, wpływającym modyfikująco na aktywność dopaminergiczną. Klozapina cechuje się przykładowo zdolnością do blokowania receptorów D_2 w obrębie jąder podkorowych średnio na poziomie 47% oraz zdolnością do blokowania receptorów D_1 na tym samym poziomie.

Badania z wykorzystaniem metod nuklearnego neuroobrazowania (np. pozytonowej tomografii emisyjnej oraz komputerowej tomografii emisyjnej pojedynczego protonu) dostarczyły istotnych wyników wskazujących na istnienie związków pomiędzy zdolnością do blokowania receptorów D_2 a dawką leku

przeciwpyschotycznego, jego stężeniem w surowicy oraz odpowiedzią kliniczną. W przypadku klasycznych leków przeciwpyschotycznych, wystąpienie dobrej odpowiedzi na leczenie uzależnione jest od zablokowania około 70% receptorów D_2 , co może zostać osiągnięte przy dawkach niższych od zwykle stosowanych (1, 2). Nasilenie objawów pozapiramidowych uzależnione jest od dawki klasycznego neuroleptyku, jednakże wraz ze wzrostem stopnia blokady receptorów D_2 odpowiedź na stosowane leczenie nie ulega zmianie. Pomimo iż mechanizmy odpowiedzialne za wyższą skuteczność przeciwpyschotyczną oraz lepszą tolerancję leczenia neuroleptykami drugiej generacji nie są do końca poznane, stwierdzić można, że z niewielkimi wyjątkami dobrą odpowiedź na leczenie tymi lekami obserwuje się przy niższym stopniu blokady receptorów D_2 w porównaniu do leków klasycznych. Nie jest jednak pewne, czy niższa częstość występowania objawów pozapiramidowych w trakcie stosowania leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji ma związek przyczynowy z niższą zdolnością do blokowania receptorów D_2 i/lub wyższą zdolnością do blokowania receptorów $5-HT_2$. Istotną rolę pełnić może również antagonizm wobec receptorów dopaminergicznych D_1 i D_5 , mało jest jednak danych empirycznych potwierdzających te przypuszczenia. Trudności w analizie tego rodzaju relacji potęguje jeszcze wysoki stopień indywidualnych różnic pomiędzy wynikami badań neuroobrazowych w grupach badanych oraz grupach kontrolnych, możliwy wpływ leków towarzyszących, znaczenie aktywności endogennej dopaminy w modyfikowaniu stopnia wiązania receptorów z ligandami, a także różnice w założeniach teoretycznych dotyczących procesu modelowania gęstości receptorów oraz stopnia blokady receptorowej. Ponadto ocena jakościowa gęstości receptorowej *in vivo* zależy również od wykorzystanego w obliczeniach modelu matematycznego, co rodzi kolejne pytania i wątpliwości (3). Problemy te należy brać pod uwagę w trakcie formułowania wniosków na temat znaczenia klinicznego stopnia blokady receptorowej obserwowanej w trakcie badań neuroobrazowych.

Badania nad aktywnością risperidonu z wykorzystaniem metody pozytronowej tomografii emisyjnej wykazały, że stopień blokady receptorów D_2 w przypadku tego leku zbliżony jest do stopnia blokady receptorowej obserwowanej w przypadku klasycznych neuroleptyków. W przypadku wyższych dawek risperidonu odnotowywano też występowanie objawów pozapiramidowych. W zakresie dawek risperidonu 2–4 mg/dobę wyniki badań za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej wskazują, że stopień wiązania leku z receptorami pozostaje niższy niż w przypadku klasycznych neuroleptyków (Kapur et al., 1995). Powinowactwo sertindolu i olanzapiny wobec receptorów D_2 w obrębie prądkowia oceniono jako średnie, to jest wyższe niż kłozapiny czy kwetiapiny, lecz nie tak wysokie jak risperidonu oraz klasycznych neuroleptyków (4). Badanie za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej wykazało w przypadku kwetiapiny, że jest to lek zajmujący pod względem stopnia zablokowania receptorów D_2 miejsce zaraz za kłozapiną. Dane te pozwalają na postawienie hipotezy, że redukcja zdolności do wywoływania objawów pozapiramidowych przez leki drugiej generacji nie jest efektem związanym z niższym powinowactwem do receptorów D_2 . Zmniejszony

potencjał do wywoływania objawów pozapiramidowych przez niektóre leki drugiej generacji może być również związany z powinowactwem leku do innych receptorów ośrodkowego układu nerwowego, których aktywność może modyfikować wpływ na receptory D_2 (5).

Inne możliwe wyjaśnienia, łącznie z hipotezą selektywnego wpływu na układ limbiczny, mogą jedynie w części odpowiadać za profil działania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Przykładowo, w trakcie badań z zastosowaniem modeli behawioralnych, badań biochemicznych oraz badań elektrofizjologicznych (Schoemaker et al. (6), Perrault et al. (7)) udało się potwierdzić, że amisulpryd wpływa selektywnie na struktury układu limbicznego.

Możliwe jest też, że serotonina odgrywa pewną rolę w patofizjologii schizofrenii, co tłumaczyć może korzystny profil działań ubocznych neuroleptyków drugiej generacji jako skutek działania antagonistycznego wobec receptorów $5-HT_{2A}$. Hipoteza ta spowodowała wzrost zainteresowania wzajemnymi relacjami pomiędzy receptorami D_2 a $5-HT_{2A}$ oraz ich związkami z mechanizmem działania leków nowej generacji. Wiadomo na przykład, że układ serotonergiczny hamuje aktywność dopaminergiczną w okolicy przedczołowej i śródmózgowiu. Znany jest również blokujący wpływ antagonistów serotoniny na efekt hamowania, jaki na układ dopaminergiczny wywiera serotonina. Badania wykorzystujące metodę pozytonowej tomografii emisyjnej wykazały, że risperidon blokuje ponad 90% receptorów $5-HT_{2A}$ w obrębie kory nowej (8). Podobne wyniki uzyskano w przypadku olanzapiny, zaś w przypadku klozapiny stwierdzono, że blokuje ona nawet wyższy odsetek receptorów. Dane te uzyskano jednak w trakcie badań z udziałem pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (9). Większość leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji cechuje się znacznie niższym powinowactwem wobec receptorów $5-HT_{2A}$. Jednym z możliwych wyjaśnień zjawiska wysokiego powinowactwa niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wobec receptorów D_2 (np. risperidonu oraz sertindolu), przy stosunkowo niskim potencjale do wywoływania objawów pozapiramidowych, jest zdolność do blokowania receptorów $5-HT_{2A}$, dzięki któremu redukcji ulega efekt antagonistyczny tych leków wobec receptorów D_2 w okolicy prądkowia (5, 10). Dlatego też za farmakologiczny wyznacznik działania leków drugiej generacji uznano współczynnik powinowactwa, wynikający z relacji pomiędzy działaniem antagonistycznym wobec receptorów D_2 względem receptorów $5-HT_{2A}$. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji cechują się względnie niską wartością tego współczynnika (w porównaniu do leków pierwszej generacji), co zdaniem niektórych autorów (np. Meltzera i McGurk) odpowiada za korzystniejszy profil działania leków drugiej generacji w porównaniu do leków konwencjonalnych. Niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji różnią się od leków pierwszej generacji pod względem powinowactwa wobec innych układów receptorowych – pozostałych podklas receptorów serotoninowych ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$, $5-HT_7$), receptorów noradrenergicznych (α_1 , 2), a także modulującego wpływu na efekty działania receptorów glutaminergicznych w zakresie behawioralnym i funkcjonalnym (12). Niektóre leki drugiej generacji charakteryzują się również niższym potencjałem

do wywoływania hipotonii, tachykardii, jak również antycholinergicznych działań niepożądanych (np. suchość w ustach, zaburzenia akomodacji), w porównaniu do konwencjonalnych neuroleptyków o niskiej sile działania. Dzieje się tak prawdopodobnie ze względu na niższe powinowactwo leków drugiej generacji wobec receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych oraz receptorów muskarynowych.

Pomimo istnienia jednoznacznych dowodów na istotną rolę dopaminy w patofizjologii schizofrenii, znaczenie w kształtowaniu pełnego spektrum behawioralnego choroby ma tu również wpływ receptorów sigma oraz wpływ noradrenaliny. Szczególne zainteresowanie badaczy, obok innych układów neuroprzebieżnikowych, budzi również kwas glutaminowy (13). Zgodnie z wnioskami płynącymi z niektórych badań klinicznych, w przebiegu schizofrenii dochodzić może do zaburzeń funkcji układu glutaminergicznego w mózgu. Stwierdzono to, obserwując pojawianie się objawów schizofrenopodobnych po podaniu substancji wpływających antagonistycznie wobec receptora NMDA (N-metyl-D-asparaginian), np. fencyklidyny czy ketaminy. W badaniach przeprowadzanych *post mortem* odnotowywano również zwiększoną gęstość receptorów glutaminergicznych w okolicach korowych mózgu u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (14–16). Wskazywać to może, jak już wspomniano, na obecność zaburzeń w funkcjonowaniu układu glutaminergicznego w obrębie struktur korowych mózgu. Jak dotąd nie udało się określić, jakie dokładnie relacje zachodzą pomiędzy układem dopaminergicznym a glutaminergicznym. Jedną z hipotez jest wpływ kwasu glutaminowego na zmniejszenie neurotransmisji, zależnej od aktywności receptorów NMDA w okolicy kory mózgu, co prowadzi do odhamowania podkorowej aktywności dopaminergicznej (DA). Na działanie kompleksu receptorowego NMDA wpływ modulujący ma aktywność miejsca glicynowego nieaktywnego wobec strychniny oraz miejsca poliaminowego. Dlatego też możliwe jest, że substancje działające agonistycznie wobec miejsc glicynowych, poliaminowych lub NMDA mogą cechować się aktywnością przeciwpsychotyczną poprzez promocję zmniejszonej aktywności NMDA. Rzeczywiście, istnieją dane pochodzące zarówno z badań eksperymentalnych, jak i badań klinicznych, potwierdzające potencjalizujący efekt glicyny, D-cykloseryny, D-seryny oraz milcמידu na działanie klasycznych leków przeciwpsychotycznych (17).

Podsumowując: działanie kliniczne leków przeciwpsychotycznych jest bezpośrednio zależne od charakterystyki farmakologicznej leku i stanowi odzwierciedlenie powinowactwa substancji czynnej wobec różnych neuroprzebieżników i ich receptorów (10, 18).

Badania funkcji układu dopaminergicznego w warunkach *in vivo* prowadzone na gryzoniach wykazały, że klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon, serindol, ziprasidon oraz zotepina wpływają antagonistycznie na funkcje receptora dopaminowego (szczególnie receptora D_2), a także preferencyjnie hamują występowanie zmian behawioralnych wykorzystywanych w modelach zwierzęcych jako wyznacznik obecności objawów psychotycznych u ludzi (np. warunkowana odpowiedź unikania, aktywność lokomotoryczna w odpowiedzi na podanie agonistów dopaminowych oraz hamowania przedsygnalowego [*ang. prepulse inhibition*])

w dawkach niższych od dawek mogących wywołać objawy pozapiramidowe (np. indukujących wystąpienie katalepsji, test łapki u szczura [ang. *rat paw test*]). W przeciwieństwie do wymienionych leków, amisulpryd (lek przeciwpsychotyczny będący pochodną benzamidu) jest wysoce selektywnym antagonistą receptorów dopaminowych. Częstość występowania objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia amisulprydem jest niska, co prawdopodobnie związane jest z relatywną preferencją leku do krótko działającej izoforny receptora D_2 (D_{2B}), który występuje w strukturach mózgu należących do układu limbicznego.

Wyniki badań elektrofizjologicznych pozwoliły na zróżnicowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji od leków konwencjonalnych również na podstawie ich zdolności do wpływania na aktywność bioelektryczną określonych neuronów dopaminergicznych (A8, A9, A10), których wypustki sięgają struktur układu limbicznego (A8, A10) oraz kory ruchowej (A9). W trakcie długoterminowego stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych w dawkach terapeutycznych, aktywność neuronów klas A8, A9 oraz A10 ulega redukcji. Nie stwierdzono, by leki drugiej generacji (klozapina, olanzapina oraz sertindol) w zakresie dawek terapeutycznych powodowały spadek aktywności neuronów dopaminergicznych A8 i A9. Wyniki badań elektrofizjologicznych potwierdzają wyniki badań biochemicznych, w których przewidywano niższy potencjał leków drugiej generacji do wywoływania objawów pozapiramidowych w zakresie dawek pozwalających na osiągnięcie skutecznego efektu przeciwpsychotycznego.

Dysponujemy, jak to już wcześniej stwierdzono, danymi z badań klinicznych wskazującymi na obniżoną aktywność układu glutaminergicznego w schizofrenii. Badania behawioralne prowadzone na gryzoniach pozwoliły na modelowanie tego zjawiska dzięki zastosowaniu fencyklidyny, ketaminy oraz dizolcypiny (MK801) w celu zablokowania kanału glutaminergicznego NMDA oraz spowodowania wzrostu aktywności komórkowej i behawioralnej. Podanie klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny czy ziprasidonu pozwalało na zahamowanie zmian w metabolizmie komórkowym oraz zmian behawioralnych będących skutkiem działania antagonistycznego wobec NMDA. Oznacza to, że leki te wpływać mogą bezpośrednio na zwiększenie ośrodkowej aktywności glutaminergicznej. Hipotezę tę potwierdzają wyniki obserwacji odhamowującego wpływu klozapiny, olanzapiny i kwetiapiny na zahamowaną przez podanie dizolcypiny, apomorfiny lub amfetaminy reakcję zaskoczenia (ang. *startle response*), czego nie obserwowano w przypadku leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (19). Nie jest do końca jasne, w jaki sposób leki drugiej generacji działają w ten właśnie sposób, gdyż wydaje się, że leki te nie posiadają powinowactwa do zarówno inotropowych, jak i metabotropowych receptorów glutaminergicznych.

Wyniki powyższych badań wskazują na to, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji posiadają profil działań behawioralnych, który jest łatwo odróżnialny od profilu konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych, a także w niektórych przypadkach pozwala na zróżnicowanie leków drugiej generacji pomiędzy sobą. Neuroleptyki drugiej generacji cechują się szerokim marginesem pomiędzy dawką pozwalającą na przewidywanie wystąpienia efektu przeciwpsychotycznego

a dawką wywołującą objawy pozapiramidowe. W trakcie badań zmierzających do rozróżnienia profili określonych leków, olanzapina oraz kwetiapina, a więc leki pokrewne klozapinie, wykazywały analogiczny do klozapiny profil behawioralny. Risperidon, sertindol oraz ziprasidon charakteryzują się natomiast profilem odmiennym od profilu leków z grupy klozapiny, co prawdopodobnie odzwierciedla ich silną aktywność antagonistyczną wobec receptora 5-HT₂. Amisulpryd jest z kolei lekiem odmiennym od dotychczas wymienionych, gdyż cechuje się ponadto profilem działania różniącym go również od leków pierwszej generacji (7, 20). Dlatego też nie można stwierdzić, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji charakteryzują się jednolitym profilem działań farmakologicznych, a prawdopodobnie również mają odmienne mechanizmy działania.

Leki przeciwpsychotyczne znajdujące się w fazie badań

Hipoteza dopaminowa schizofrenii rodzi dwie podstawowe wątpliwości. Po pierwsze, leki wpływające antagonistycznie wobec receptorów dopaminowych są skuteczne w praktycznie wszystkich stanach psychotycznych oraz stanach pobudzenia, niezależnie od rozpoznania klinicznego. Stąd też nie można przyjmować, że odpowiedź kliniczna na zastosowanie antagonistów receptora dopaminowego jest specyficznie związana z rozpoznaniem schizofrenii. Po drugie, dane z badań eksperymentalnych wskazują, że wiele leków przeciwpsychotycznych zwiększa aktywność bioelektryczną neuronów dopaminergicznych w trakcie leczenia długoterminowego, co wskazywać może na występowanie w schizofrenii stanu hipodopaminergicznego. Niezależnie od tych obserwacji, przyjmuje się, w dużej mierze na podstawie praktycznych obserwacji leków nowej generacji, że połączenie w jednym leku wysokiego powinowactwa wobec receptorów 5-HT_{2A} z antagonizmem wobec receptorów dopaminowych, oznacza w rezultacie redukcję potencjału do wywoływania objawów pozapiramidowych oraz skuteczność w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii (21). Pogląd ten dominuje obecnie w pracach koncepcyjnych nad lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji.

Na podstawie współistnienia wysokiego powinowactwa wielu leków drugiej generacji do receptorów 5-HT_{2A}, w połączeniu ze słabym działaniem antagonistycznym wobec receptorów dopaminowych, można przypuszczać, że substancje wykazujące selektywne działanie antagonistyczne wobec receptora 5-HT_{2A} będą wykazywać aktywność przeciwpsychotyczną. Wykazano, że substancja oznaczona jako MDL-100,907 cechuje się wysokim powinowactwem wobec ośrodkowych receptorów 5-HT_{2A}, przy jednoczesnym braku powinowactwa do receptorów D₁ i D₂ u naczelnych (22). Substancja ta, w trakcie badań przedklinicznych z wykorzystaniem metody modelowania siły działania przeciwpsychotycznego, okazała się aktywna farmakologicznie przy niskim potencjale do wywoływania objawów pozapiramidowych (23). Trwają obecnie badania kliniczne zmierzające do oceny skuteczności działania tej substancji. Na podstawie wstępnych wyników badań wydaje się jednak, że nie posiada ona aktywności terapeutycznej.

Innym rozwiązaniem było poszukiwanie substancji o potencjalnym działaniu przeciwpsychotycznym osiąganym dzięki wpływowi na receptory dopaminowe

zlokalizowane w obrębie układu mezkortykalnego/mezolimbicznego. Doprowadziło to do powstania specyficznych antagonistów receptorów D_4 . Kilka substancji należących do grupy antagonistów receptora D_4 znajduje się w trakcie badań klinicznych (np. CP-293,019, NGD-94-1, Ro-61-6270 oraz U-101387). Pierwsza z badanych substancji z tej grupy (L-745,870) została wyłączona z dalszych badań ze względu na brak skuteczności w fazie próby klinicznej kontrolowanej przy pomocy placebo (24).

Ze względu na coraz większą liczbę danych z badań klinicznych i eksperymentalnych, wskazujących na towarzyszące schizofrenii zaburzenia funkcjonowania układu glutaminergicznego, poszukuje się substancji o potencjalnym wpływie pobudzającym na ten układ (25, 26). Argumentem za hipotezą glutaminergiczną schizofrenii było stwierdzenie silnego działania psychodysleptycznego fencyklidyny – antagonisty receptora glutaminergicznego NMDA. Aminokwas glicyna pełni wobec jednego z miejsc kompleksu receptora NMDA rolę agonisty, wzmacniając w ten sposób przewodnictwo glutaminergiczne i odwracając działanie fencyklidyny. Wyniki podwójnie ślepych kontrolowanych prób klinicznych z glicyną, dołączaną do konwencjonalnych neuroleptyków, wskazują na skuteczność wysokich dawek glicyny w leczeniu objawów negatywnych przy braku skuteczności wobec objawów pozytywnych schizofrenii, a także korzystny wpływ glicyny na nasilenie dysfunkcji poznawczych bez ryzyka nasilenia poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych (27). Podobnym działaniem charakteryzować może się D-cykloseryna, częściowy agonista receptora glicynowego (28). Z tych właśnie względów w przyszłości w badaniach wykorzystać można nowe leki wpływające specyficznie na aktywność glutaminergiczną poprzez wpływ agonistyczny lub częściowo agonistyczny wobec miejsc receptorowych kompleksu glicyna-NMDA.

Leki przeciwpsychotyczne, takie jak haloperidol czy remoksypryd, obok dobrze znanego wpływu antagonistycznego wobec receptorów dopaminowych, cechują się również wysokim powinowactwem wobec receptorów sigma. W czasie badań nad zwierzęcymi modelami schizofrenii, substancje o wysokim powinowactwie wobec receptorów sigma cechowały się skutecznością w redukowaniu nasilenia zaburzeń behawioralnych i poznawczych związanych z podawaniem fencyklidyny (29). Uważa się, że receptory sigma biorą udział w modulowaniu wpływu glutamianu na receptor NMDA za pośrednictwem miejsca glicynowego (30). W trakcie prób klinicznych okazało się, że szereg substancji o relatywnie słabym wpływie antagonistycznym wobec receptorów sigma (rimkazol, BMY 14802, gylotrolina, cinupon) posiadało jedynie niewielką skuteczność terapeutyczną lub też powodowało występowanie trudnych do zaakceptowania działań ubocznych, prawdopodobnie nie związanych z wpływem na receptory sigma (29, 31). Niemniej jednak skuteczność terapeutyczną niektórych antagonistów receptora sigma (panamezyny i SL 82,0715) udało się wykazać w trakcie otwartych prób klinicznych (29). Przykładowo, w grupie 10 pacjentów z przewlekłą schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi, substancja o kodzie SL 82,0715 okazała się skuteczna wobec objawów negatywnych w przypadku czterech pacjentów, zaś u pozostałych sześciu wpływ terapeutyczny oceniono jako niewielki

lub niezauważalny (32). W trakcie badań znajduje się kilka innych silnych antagonistów receptora sigma. Przykładem może być substancja oznaczona jako NE-100, która okazała się wpływać modulująco na aktywność receptora NMDA oraz redukować uwalnianie dopaminy prawdopodobnie, za pośrednictwem wpływu na miejsce fencyklidynowe (29). Analogicznie, Takahashi et al. (33) wykazał w trakcie badań eksperymentalnych, że MS-377 jest silnym antagonistą receptora sigma odwracającym działanie fencyklidyny oraz cechuje się aktywnością antydopaminergiczną oraz antyserotonergiczną bez bezpośredniego wpływu na receptory D₂ oraz 5-HT₂. Rzeczywista wartość terapeutyczna tych substancji oraz ich przydatność jako leków przeciwpsychotycznych zostanie oceniona w trakcie kontrolowanych prób klinicznych.

**WYKAZ WAŻNIEJSZYCH OPRACOWAŃ WYTYCZNYCH
DOTYCZĄCYCH LECZENIA SCHIZOFRENII
I STANÓW PSYCHOTYCZNYCH Z LAT 1991–2001,
KTÓRE WYKORZYSTANO W OPRACOWANIU TEKSTU**

1. Kissling W. (red.): Guidelines for neuroleptic relapse prevention Heidelberg; Springer-Verlag; 1991.
2. Kovess V., Caroli F., Durocher A. i in. (red.). Stratégies thérapeutiques a long terme dans les psychoses schizoéphréniques. Edition Frison-Roche 1994.
3. Zarate C.A.: Algorithms for the maintenance treatment of schizophrenia Primary Psychiatry 1994; September/October: 17–22.
4. Gournay K., Beadsmoore A.: The report of the Clinical Standard Advisory Group: standards of care for people with schizophrenia in the UK and implications for mental health nursing. J Psychiatr Ment Health Nurs 1995–2: 359–364.
5. Sato M.: Algorithm for schizophrenia in Japan. Psychopharmacol Bull 1995–31: 501–504.
6. Zarate C.A. Jr.: Algorithms for the diagnosis and management of schizophrenia and comorbid disorders. Primary Psychiatry 1995; March: 35–42.
7. Zarate C.A. Jr.: Algorithms for the maintenance treatment of schizophrenia. Primary Psychiatry 1995; November/December: 20–25.
8. Zarate C.A. Jr., Daniel D.G., Kinon B.J. i in.: Algorithms for the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1995; 31: 461–467.
9. Frances A., Docherty J.P., Kahn D.A. (red.): The Expert Consensus Guidelines Series. Treatment of schizophrenia, J Clin Psychiatry 1996–57 (SuDol 12B): 1–58.
10. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia: American Psychiatric Association Practice Guidelines. Am J Psychiatry 1997; 154 (Suppl.);1–63.
11. Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia Can J Psychiatry 1998; 43(Suppl. 2): 25S–40S.
12. Glenthøj B., Gerlach J., Licht R., Gulmann N., Jergensen O.S.: Behandling med Antipsykotika, Ugeskrift for Laeger. Klaringsrapport Nr 1998; 5.
13. Gaebel W., Falkai P. (red.): Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Treatment Guidelines on Schizophrenia Vo(1. Dr Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt; 1998.
14. Translating research into practice: the schizophrenic Patient Outcomes Research Team (PORT). Treatment recommendations. Schizophrenia Bull 1998; 24: 1–11.
15. Kane S.M., Aguglia E., Altamura A. i in.: Guidelines for Depot Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. Eur Neuropsychopharmacol 1998 8(1) 55–66.
16. Smith T.E., Docherty J.P.: Standards of care and clinical algorithms for treating schizophrenia [Review]. Psychiatr Clin North Am 1998; 21: 203–220.
17. Pearsall R., Glick I.D., Pickar D. i in.: A new algorithm for treating schizophrenia [Review]. Psychopharmacol Bull 1998; 34: 349–353.
18. Spanish Consensus on the Evaluation and Treatment of Schizophrenia. Spanish Society of Psychiatry 1998
19. Miller A.L., Chiles J.A., Chiles J.K., Crismon M.L., Rush A.J., Shon S.P.: The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry 1999; 60: 649–657.

20. Taylor D., McConnell H., McConnell D., Kerwin R.: *The Bethlem and Maudsley NHS Trust. 1999 Prescribing Guidelines*, 5th edn. Place: Martin Dunitz; 1999.
21. Tsutsumi T., Uchimura H.: Algorithm for the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia [Review]. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (Suppl.): S15–S17.
22. Koshino Y.: Algorithm for treatment-refractory schizophrenia [Review]. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (Suppl.): S9–S13.
23. Hayashida M., Nakane Y.: Algorithm for the treatment of acute psychotic episodes [Review]. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (Suppl.): S3–S7.
24. Rush A.J., Rago W.V., Crismon M.L. i in.: Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5); 284–291.
25. Shon S.P. i in.: Strategies for implementing psychiatric medication algorithms in the public sector. *J Prac Psych Behav HIth* 1999; January: 32–36.
26. Crismon M.L., Trivedi M., Pigott T.A. i in.: The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 3.
27. Rush A.J., Crismon M.L., Toprac M.G. i in.: Implementing guidelines and systems of care: experiences with the Texas Medication Algorithm Project (TMAP). *J Prac Psych Behav HIth* 1999; March: 75–86.
28. *Recommandations de la Conference de Consensus Belge sur le traitement de la schizophrénie*. De Boeck & Larcier University Editions: Brussels, 2000
29. Treatment of schizophrenia. Steering Committee. The Expert Consensus Guidelines Series. *J Clinical Psychiatry* 1996; 57 (12B): 3–58.