

Wzlot i upadek atypowych leków przeciwpsychotycznych

Tim Kendall

The British Journal of Psychiatry (2011) 199, 266–268.

Leki przeciwpsychotyczne dały nadzieję i optymizm chorym na schizofrenię i ich opiekunom. Wprowadzano kolejne typy leków przeciwpsychotycznych, a firmy farmaceutyczne przekonywały lekarzy i pacjentów, że nowe znacząco lepsze. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że te typy tworzono przede wszystkim w celach marketingowych. Nadszedł czas, żeby przestać posługiwać się tymi kosztownymi etykietkami – wszystkie te leki to po prostu leki przeciwpsychotyczne.

W *British Journal of Psychiatry* Girgis i wsp.¹ opisali wyniki przeprowadzonego w Chinach 9-letniego prospektywnego randomizowanego badania kontrolowanego, w którym u 160 wcześniej nieleczonych osób z pierwszym epizodem schizofrenii porównywano pierwszy typowy lek przeciwpsychotyczny, chlorpromazynę, z pierwszym prototypowym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, kłozapiną. Wychodząc z założenia, że leki atypowe są skuteczniejsze i powodują mniej działań niepożądanych, a nawet mogą działać neuroprotekcynie, oraz zmniejszają tempo pogarszania się stanu chorego w dłuższym czasie i rozwój objawów negatywnych często towarzyszących schizofrenii, autorzy badania przyjęli hipotezę, że odległe wyniki leczenia chorych losowo przydzielonych dziesięć lat wcześniej do grupy leczonej kłozapiną będą lepsze w porównaniu z leczonymi chlorpromazyną – jednak, krótko mówiąc, nie stwierdzili większych różnic.

Chociaż kłozapina może być lepiej tolerowana, nie stwierdzono różnic dotyczących najważniejszych badanych parametrów, w tym czasu do uzyskania remisji, czasu utrzymywania się remisji i nasilenia objawów, po 12 miesiącach i 9 latach prospektywnej obserwacji.¹ Girgis i wsp. rzucają trochę światła na całą masę zręcznie skonstruowanych i subiektywnie publikowanych badań,² wspierających marketingową strategię „zasłony dymnej”³ przyczyniającą się do powszechnego

niezrozumienia w kwestii tak zwanych atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Z wyjątkiem kłozapiny w leczeniu schizofrenii lekoopornej,⁴ atypowe leki przeciwpsychotyczne jako grupa nie są skuteczniejsze w terapii schizofrenii w porównaniu z lekami typowymi, niezależnie, czy przebieg choroby jest ostry czy przewlekły, czy mamy do czynienia z pierwszym czy z kolejnym epizodem, ostrym epizodem czy promowaniem zdrowienia,⁴ a także, co wynika z badania Girgisa i wsp., prawdopodobnie również w dłuższej perspektywie przy stosowaniu leków od pierwszego epizodu. Nie ma natomiast wątpliwości, że poszczególne leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą siłą działania, skutecznością i profilem działań niepożądanych. Te różnice były jednak wyolbrzymiane i rutynowo przypisywane przynależności do grupy leków atypowych.

Historia atypowych leków przeciwpsychotycznych jest opowieścią o triumfie zysku nad korzyściami chorych, zwycięstwem praw rynku nad etyką. W ciągu ostatnich 15-20 lat większość psychiatrów, w tym Girgis i wsp., podzielało pogląd, że atypowe leki przeciwpsychotyczne są skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż starsze leki typowe. Gdzie są dowody na jednorodną strukturę chemiczną lub istotne klinicznie różnice w skuteczności lub efektywności „neuroleptyków”, „dużych trunkwilizatorów” oraz leków przeciwpsychotycznych „tradycyjnych”, „typowych”, „atypowych”, „pierwszej generacji” i „drugiej genera-

Profesor Tim Kendall, dyrektor National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists; dyrektor medyczny i konsultant psychiatrii, Sheffield Health and Social Care NHS Foundation Trust, wizytujący profesor University College of London. Nadzorował opracowanie pierwszych wytycznych NICE dotyczących schizofrenii i pomagał w ich niedawnej aktualizacji, a także brał udział w opracowywaniu wielu innych wytycznych. Nadzorował pierwsze brytyjskie standardy leczenia otępienia i pomagał w opracowywaniu pierwszych wytycznych NICE poza terytorium Wielkiej Brytanii. Pracuje również z zespołem zajmującym się bezdomnymi w Sheffield.

Deklaracja interesów: Autor otrzymuje od NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) około 1,4 miliona funtów rocznie na opracowywanie praktycznych wytycznych klinicznych dla National Health Service w Anglii i Walii. Otrzymuje również finansowanie/granty od innych organizacji, w tym Academy of Medical Royal Colleges, Department of Health i NICE International w celu przeprowadzania przeglądów systematycznych lub opracowywania wytycznych. Został kooptowanym członkiem Council of the Royal College of Psychiatrists i przyczynił się do opracowania College Report CR148 dotyczącego związków psychiatrów w przemyśle farmaceutycznym.

Tim Kendall, National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research Unit, 4th Floor, Standon House, 21 Mansell Street, London E1 8AA, Wielka Brytania, e-mail: tim.kendall@cru.rcpsych.ac.uk

cji”? Czy ta ciągle zmieniająca się terminologia jest elementem zasłony dymnej tworzonej przez firmy farmaceutyczne w celu zwiększenia korzyści na podstawie prostego równania, zgodnie z którym „nowe znaczy lepsze”? Być może znaczenie tych klas nie polega na ich naukowej lub medycznej przydatności, ale odzwierciedla najskuteczniejszą strategię marketingową w historii przemysłu farmaceutycznego – warto ją krótko prześledzić.

Narodziny leków przeciwpsychotycznych

Pierwsze badanie kontrolowane dotyczące chlorpromazyny przeprowadzono w zamkniętym oddziale w Birmingham w 1954 roku.⁵ Lek podano 27 przewlekłe nadaktywnym chorym na psychozę (z których trzech określono jako „w podeszłym wieku”), a następnie na różny czas zamieniano lek z placebo, co miało służyć ocenie wpływu chlorpromazyny na zachowanie w ciągu 22 tygodni. Każdy badany był sam dla siebie grupą kontrolną. Chorzy i personel codziennie oceniali ich zachowanie nie wiedzieli, czy pacjent otrzymuje lek czy placebo. Najlepsze wyniki obserwowano przy stosowaniu chlorpromazyny w dawce 150 mg nieprzerwanie przez 6 tygodni. U osób, które zareagowały na chlorpromazynę, jej zmiana na placebo powodowała pogorszenie stanu. Co ważne, treść przeżyć psychotycznych badanych pozostawała niezmienną. Lek uspokajał mniej więcej dwie trzecie chorych, przynajmniej do pewnego stopnia. U jednej trzeciej nie obserwowano zmiany zachowania. Korzyści wynikające ze stosowania leku i jego działania niepożądane zależały od dawki. Co ciekawe, przez pierwsze dwa tygodnie stosowania placebo na początku badania u wszystkich chorych doszło do poprawy, która zniknęła u tych chorych, u których w następnym okresie nie stosowano chlorpromazyny.

Oczywiste zainteresowanie personelu chorymi i nuty optymizmu, które pojawiły się w tym badaniu z 1954 roku, są świadectwem znaczenia nadziei w kontekście tak upośledzającej funkcjonowanie i stygmatyzującej choroby. Wcześniej chorzy byli umieszczani na oddziałach, z których często nigdy nie byli wypisywani, a stosowane metody leczenia były prymitywne. W ciągu następnych dziesięciu lat nastąpiła era neuroleptyków i, po raz pierwszy od czasu leczenia moralnego, w psychiatrii zapanowało poczucie optymizmu terapeutycznego.⁶ Jednocześnie, wraz z odkryciem w 1957 roku imipraminy przez Kuhna, zaczęła rozwijać się nowa dziedzina nauki. Różne psychologiczne działania niektórych związków trójpierścieniowych (leki przeciwdepresyjne) i innych (leki przeciwpsychotyczne) były bardzo ekscytujące. Wkrótce potem zaczęto rozważać nowe teorie sugerujące związek między strukturą chemiczną a działaniem psychotropowym. Uważano na przykład, że to, czy związek trójpierścieniowy działa jak lek przeciwdepresyjny, czy przeciwpsychotyczny, zależy od kąta między płaszczyznami pierścieni w cząsteczce związku trójpierścieniowego. Doprowadziło to do przypuszczeń, że u podłoża depresji i schizofrenii leżą odrębne mechanizmy mózgowe.⁷

Te nowe odkrycia i teorie zwróciły uwagę na możliwość, że postępy w badaniach laboratoryjnych mogłoby być może umożliwić modyfikowanie procesów mózgowych istotnych w patogenezie psychozy i depresji. Były to początki nowożytnej psychiatrii. Nie była to stara nauka „fenomenologiczna”, powiązana z wykluczeniem społecznym i kontrolą zachowania w „azylu”, była to nauka łącząca laboratorium chemiczne z oddziałem psychiatrycznym. Stworzenie bardziej dopracowanych leków, które mogłyby wybiórczo leczyć różne zaburzenia i choroby psychiczne, było tylko kwestią czasu. Łatwo było przeoczyć ważny fakt, że oznaczało to również narodziny nowej dziedziny przemysłu.⁸

Wzlot leków atypowych

Na początku lat 60. XX wieku zsyntetyzowano klozapinę. Ponieważ jest ona dibenzaminą, przypuszczano, że okaże się lekiem przeciwdepresyjnym. Okazała się jednak lekiem przeciwpsychotycznym, chociaż, inaczej niż w przypadku wszystkich innych leków przeciwpsychotycznych, w badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby powodowała jakiegokolwiek objawy pozapiramidowe.⁷ W bogatych krajach klozapina stosunkowo szybko zaczęła i przestała być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu schizofrenii. Cofnięto jej rejestrację po tym, jak w Finlandii ośmiu chorych zmarło wskutek agranulocytozy.

Mechanizm działania klozapiny był jednak inny niż pozostałych leków przeciwpsychotycznych. Siła działania klinicznego tego leku nie była skorelowana ze zdolnością blokowania receptorów D_2 , zaś mniejsza częstość występowania objawów pozapiramidowych (extrapyramidal side-effects, EPS) sugerowała odmienny mechanizm działania przeciwpsychotycznego. Ten stary lek o „nowym” lub „atypowym” mechanizmie działania został w 1990 roku ponownie zarejestrowany w Wielkiej Brytanii (pod warunkiem ścisłego monitorowania morfologii w krajach zamożnych) do leczenia „schizofrenii lekoopornej”,⁴ tzn. schizofrenii niereagującej na stare, typowe leki przeciwpsychotyczne. W krajach uboższych klozapina pozostała jednym z leków pierwszego wyboru.

Pojęcie atypowości, związane z powrotem klozapiny, dało nadzieję na istnienie grupy leków o mniej nasilonych działaniach niepożądanych, szczególnie EPS, w tym późnych dyskinez. „Atypowość” stała się również silnym narzędziem marketingowym dla przemysłu farmaceutycznego. Opracowano potem wiele nowych leków przeciwpsychotycznych, każdy, jak utrzymywano, o odmiennym mechanizmie działania – np. rysperydon blokujący receptory serotoninowe na równi z receptorami dopaminowymi D_2 ⁹ – każdy o większej skuteczności i mniej nasilonych działaniach niepożądanych. Narodziła się nowa grupa leków przeciwpsychotycznych. Wielu psychiatrów, szczególnie badaczy ściśle związanych z przemysłem farmaceutycznym, utrzymywało, że pojawienie się leków atypowych stanowiło rewolucję w leczeniu schizofrenii i badaniach, porównywalną do wprowadzenia pierwszego leku przeciwpsy-

chotycznego, chlorpromazyny.⁶ Nawet bardziej sceptyczni lekarze byli zdania, że wprowadzenie leków atypowych stanowi znaczne osiągnięcie: pacjenci mogli przynajmniej wybrać między sztywnością a wzrostem masy ciała. W rzeczywistości o sukcesie tego zabiegu marketingowego świadczy to, że National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w 2002 roku przeprowadził technologiczną ocenę (Technology Appraisal) atypowych leków przeciwpsychotycznych.¹⁰

Upadek

Wątpliwości dotyczące przewagi i jednorodności leków atypowych zaczęły pojawiać się ponad 10 lat temu. Geddes i wsp.¹¹ opublikowali analizę przeprowadzoną metodą metaregresji, w której sugerowali, że pozorna przewaga leków atypowych wynikała z braku porównywania podobnego z podobnym. W wielu badaniach (przede wszystkim sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne) porównywano lek atypowy w umiarkowanych dawkach z silnym lekiem typowym, np. haloperidolem, stosowanym w większych dawkach. Dlatego otrzymano dane o większej skuteczności leku atypowego (co było związane m.in. z mniejszym odsetkiem pacjentów „wypadających z badania” przy analizie ITT) i stosunkowo mniejszej częstości powodowania przez niego objawów pozapiramidowych. Autorzy oszacowali, że jeżeli dawka typowego leku przeciwpsychotycznego wynosiła 12 mg lub mniej w przypadku haloperidolu (lub jego odpowiednika), wówczas nie obserwowano różnicy pod względem skuteczności czy ogólnej tolerancji. Choć w późniejszych metaanalizach nigdy nie potwierdzono ani nie obalono tego przypuszczenia, wydaje się, że jest ono uzasadnione, szczególnie w badaniach trwających 8-10 tygodni. W takim przypadku lek powodujący istotne działania niepożądane o wczesnym początku, takie jak EPS i sedacja, prawdopodobnie będzie charakteryzował się większym odsetkiem pacjentów wypadających z leczenia w ciągu pierwszych kilku tygodni w porównaniu z lekiem powodującym działania niepożądane o późniejszym początku, jak np. otyłość.

Następnie w dwóch badaniach oceniających skuteczność leków, w których porównywano leki atypowe i typowe (zwane obecnie lekami przeciwpsychotycznymi drugiej i pierwszej generacji, LPPI i LPPII), stwierdzono brak jednoznacznych różnic w skuteczności tych dwóch grup.^{12,13} W badaniu CUTLASS¹³ wykazano, że nie ma różnic w skuteczności między LPPII i LPPI, chociaż te pierwsze są droższe. W badaniu CATIE sugerowano, że olanzapina przewyższa skutecznością inne leki,¹² nie jest to jednak efekt grupy. Brak stałych różnic między lekami atypowymi i typowymi potwierdzono w przeprowadzonej ostatnio metaanalizie 150 badań nad tymi lekami: w 95 z tych badań porównawczym LPPI był lek o dużej sile działania – haloperidol – często stosowany w dużych dawkach.¹⁴

W zaktualizowanych ostatnio wytycznych NICE dotyczących schizofrenii również autorzy stwierdzili, że nie ma stałych

różnic między lekami atypowymi i typowymi. Nie stwierdzono także istotnych różnic między wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną lub stosunek skuteczności do kosztów (z wyjątkiem klozapiny w leczeniu schizofrenii lekoopornej). Działania niepożądane były inne w przypadku różnych leków, nie były jednak zdeterminowane przynależnością do leków typowych lub atypowych. Stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych było związane z potencjalnie poważnymi zależnymi od dawki i innymi działaniami niepożądanymi.⁴ Choć stosowanie niektórych nowszych leków jest związane z mniejszą częstością rozwoju EPS/późnych dyskinez, to wiąże się również z innymi, jednakowo poważnymi, działaniami niepożądanymi, takimi jak cukrzyca. Niektóre nowe leki mogą powodować EPS z podobną częstością jak leki starsze. Na podstawie badania Girgisa i wsp. można stwierdzić, że obecnie wydaje się mało prawdopodobne, aby ze stosowaniem leków atypowych w pierwszym epizodzie schizofrenii wiązały się jakkolwiek odległe korzyści.

Przemysł farmaceutyczny, skutecznie tworząc przez lata nowe grupy leków przeciwpsychotycznych, pomógł opracować szerszy asortyment różnych leków o odmiennych profilach działań niepożądanych i siłach działania, co może zwiększać szansę znalezienia leku, który będzie skuteczny u danego pacjenta.⁴ Cena okazała się jednak wysoka – w 2003 roku w Stanach Zjednoczonych koszt leków przeciwpsychotycznych zrównał się z wynagrodzeniem wszystkich psychiatrów. Historia leków atypowych nie jest historią odkryć klinicznych i postępu, jest to historia fabrykowania grup leków, pieniędzy i marketingu. Opublikowane teraz badanie jest niewielkim, ale istotnym fragmentem układanki, uzupełniającym obraz stanowiący podłoże klinicznych i naukowych uwarunkowań tych grup. Zniszczenie reputacji przemysłu farmaceutycznego przez dowody na wybiórcze publikowanie i szkodliwe tego konsekwencje^{15,16} oraz ostatnie zarzuty, że wyniki badań dotyczących co najmniej jednego z leków atypowych zostały celowo zatuszowane, sprawiły,² że trudno będzie wytłumaczyć psychiatrom, że następne nowe odkrycia leku lub grupy leków będą czymś więcej niż cyniczną taktyką generowania zysków. Tymczasem możemy zrezygnować z nowych etykiet i bardzo kosztownych określić w rodzaju leki atypowe czy drugiej generacji: są to po prostu zwykłe leki przeciwpsychotyczne.

Podziękowanie

Dziękuję Clare Taylor, Timowi Kemberowi i Marie Halton za pomoc w przygotowaniu tego artykułu.

From the British Journal of Psychiatry (2011) 199, 266–268. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011, 2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naïve, first-episode schizophrenia: 9-year randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:281–8.

2. Spielmans, GI, Parry PI. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents. *Bioethic Inq* 2010;7:13–29.
3. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict. *Psychol Med* 2009;39:1591–602.
4. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists, 2010.
5. Elkes J, Elkes C. Effect of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients. *BMJ* 1954;2:560–5.
6. Kerwin, RW. Clozapine: back to the future for schizophrenia research. *Lancet* 1995;345:1063–4.
7. Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology* 1989;99:53–5.
8. Healy D. The Creation of Psychopharmacology. Harvard University Press, 2002.
9. Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TE. Pharmacology of risperidone (R64766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:685–93.
10. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal no. 43. NICE, 2002.
11. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371–6.
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
13. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079–87.
14. Leucht S, Corves C, Arber D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. *Lancet* 2009;373:31–41.
15. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.
16. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
UM w Łodzi

W 1990 roku, kiedy to wprowadzono pierwsze atypowe leki przeciwpsychotyczne (zwane również lekami II generacji), wśród psychiatrów i pacjentów obudziła się nadzieja, że będą one skuteczniejsze i bezpieczniejsze, czyli lepiej tolerowane niż leki klasyczne (I generacji). Wyniki co najmniej kilku dużych badań, np. CATIE czy EUFEST, nie potwierdziły jednak jednoznacznie przewagi badanych leków atypowych nad klasycznymi, podobnie jak i dokonane metaanalizy badań kontrolowanych placebo lub haloperidolem. Ostatecznie nie wykazano istotnych różnic między lekami klasycznymi a atypowymi w skuteczności działania na objawy pozytywne, dezorganizację oraz objawy afektywne. Tylko w przypadku schizofrenii lekoopornej stwierdzono istotnie skuteczniejsze działanie klozapiny. Ciągłe nie jest jasne, czy jako grupa leki II generacji działają lepiej niż leki klasyczne na pierwotne objawy negatywne (deficytowe) czy też tylko na tzw. wtórne objawy negatywne, których nasilenie związane jest z nasileniem objawów pozytywnych, EPS i używaniem leków przeciwcholinergiczych. Wiadomo, że

atypowe leki przeciwpsychotyczne to bez wątpienia grupa niejednorodna zarówno pod względem działania receptorowego, jak i działania na objawy negatywne i poznawcze oraz działań niepożądanych, podobnie zresztą jak leki I generacji. Wątpliwości badaczy (w tym i Kendalla) dotyczące tego, czy można mówić o jednej grupie leków atypowych i czy są one skuteczniejsze niż klasyczne, trwają od co najmniej 10 lat.

Trzeba jednak przyznać, że leki atypowe zwiększają szansę znalezienia leku o najkorzystniejszym profilu działań niepożądanych dla konkretnego pacjenta. Mniej uciążliwy (mniej EPS, akatyzi, późnych dystonii), choć w przypadku niektórych leków niekorzystny (zaburzenia metaboliczne) profil działań niepożądanych może też poprawiać stosowanie się do zaleceń i zwiększać w ten sposób czas bez nawrotu psychozy. Niestety, ze względu na ukryte działania niepożądane pewnych leków atypowych, powstało ryzyko ich niewykrycia, jeśli stan somatyczny chorych nie jest odpowiednio monitorowany. Atypowe leki również ze względu na ich zróżnicowany wpływ na niektóre deficyty poznawcze dają szansę „zycia na miarę” leczenia przeciwpsychotycznego dostosowanego do konkretnego pacjenta, choć nie stanowią istotnego przełomu w leczeniu schizofrenii. Być może leki działające na układ glutaminianergiczny lub o jeszcze innym mechanizmie działania poprawią wyniki leczenia tej choroby.