

Analiza metodą NNT – wyjaśnienie na przykładzie badań dotyczących leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii

Richard Hodgson, John Cookson, Mark Taylor

Adv. Psychiatr. Treat. 2011 17: 63-71

Ocena wyników leczenia jest ważna zarówno z punktu widzenia lekarza, jak i pacjenta. Wyniki badań randomizowanych często są jednak trudne do wykorzystania w praktyce. Jedną z metod, które w zrozumiały sposób ułatwiają interpretację wyników badań klinicznych, jest analiza NNT (number needed to treat – liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej). Zastosowanie jej w połączeniu z analizą NNH (number needed to harm – liczba osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej) umożliwia ocenę stosunku zagrożeń do korzyści przy zastosowaniu konkretnego leku. W artykule przedstawiono wykorzystanie tych metod na przykładzie przeprowadzonych ostatnio dużych praktycznych badań dotyczących leków przeciwpsychotycznych, w tym CATIE, EUFEST i CUTLASS.

Ocena coraz obszerniejszego piśmiennictwa jest trudna dla praktykujących lekarzy, usługobiorców i osób decydujących o kształcie polityki ubezpieczeniowej. Próby oceny są najeżone problemami wynikającymi z wykorzystywania różnorodnych wyników, parametrów pozbawionych znaczenia klinicznego oraz niedostatku informacji dotyczących istotnych klinicznie zmiennych, takich jak działania niepożądane. W przypadku pacjenta z konkretnym rozpoznaniem i określonymi problemami oceniające skuteczność tradycyjne randomizowane badania kontrolowane placebo dostarczają niewiele informacji, które umożliwiłyby indywidualny dobór właściwego leczenia. Wiele instytucji, w tym National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), zalecało, aby pacjenci aktywnie uczestniczyli w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, jednak nie wypowiedziały się już w kwestii, w jaki sposób realnie można to osiągnąć. Wykazano jednak, że dostarczanie informacji dotyczących leczenia we właściwej formie poprawia stosowanie się do zaleceń.¹

Niewiele wiadomo o tym, na jakiej podstawie psychiatrzy podejmują decyzje dotyczące przepisywania leków.² Przedsta-

wienie wyników wielu badań klinicznych nie pozwala na proste przełożenie na sytuacje kliniczne. Nie zawsze łatwo odpowiadać na proste pytania stawiane przez pacjentów, np. dotyczące ryzyka wystąpienia konkretnych działań niepożądanych lub tego, czy proponowana metoda leczenia jest lepsza niż inna, o której czytali. Autorzy mają nadzieję, że wyważone korzystanie z zamieszczonych w tym artykule tabel i pojęć pomoże częściowo wypełnić tę lukę i ułatwi oparte na dowodach stosowanie leków przeciwpsychotycznych.

NNT i NNH

Jednym ze sposobów prezentowania wyników badań w czytelny sposób jest wykorzystywanie analizy NNT (number needed to treat). Odpowiada ona na pytanie: „u ilu chorych należy zastosować określoną interwencję, żeby jeden z nich z niej skorzystał, zakładając, że nie skorzystałaby, gdyby u wszystkich zastosować interwencję kontrolną”. Analogicznie do NNT NNH (number needed to harm) oznacza liczbę chorych, których należałoby leczyć, aby wystąpiło określone działanie niepożądane u jednego.

Richard Hodgson, konsultant psychiatrii dorosłych pracujący w North Staffordshire. Jego zainteresowania badawcze dotyczą leków przeciwpsychotycznych i oceny opieki. John Cookson jest konsultantem psychiatrycznym w East London NHS Foundation Trust. Przez cały okres pracy interesował się psychofarmakologią; jest współautorem dwóch wydań *Use of Drugs in Psychiatry* (Gaskell). Mark Taylor szkolił się w Maudsley Hospital oraz w Edynburgu, zanim objął stanowisko konsultanta w Melbourne. Przez ostatnie 6 lat pracował jako konsultant psychiatrii dorosłych w Glasgow.

Adres do korespondencji: Dr Richard Hodgson, Lyme Brook Centre, Bradwell Hospital, Talke Road, Stoke on Trent ST15 8JN, Wielka Brytania.
E-mail: richarde.hodgson@northstaffs.nhs.uk

Konflikt interesów: R.H. otrzymuje honoraria edukacyjne i badawcze od firm farmaceutycznych. J.C. udzielał porad i dawał wykłady na spotkaniach sponsorowanych przez producentów kilku atypowych leków przeciwpsychotycznych, również tych omawianych w tym artykule. M.T. otrzymywał wynagrodzenia za wykłady i zwrot kosztów pobytu od różnych firm farmaceutycznych.

W badaniach randomizowanych uczestnicy są losowo przydzielani do eksperymentalnej metody leczenia lub interwencji kontrolnej. Częstość występowania danego zdarzenia w związku ze stosowaniem interwencji eksperymentalnej nosi nazwę częstości zdarzenia eksperymentalnego (experimental event rate, EER), zaś częstość występowania danego zdarzenia podczas stosowania interwencji kontrolnej – częstości zdarzenia kontrolnego (control event rate, CER).

Korzystne (lub niepożądane) zdarzenia związane ze stosowaniem interwencji eksperymentalnej są przeważnie oceniane na podstawie porównywania prawdopodobieństw zdarzeń w grupie eksperymentalnej (badanej) i kontrolnej za pomocą pojęcia bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (absolute risk reduction, ARR). Oznacza ono różnicę między częstością zdarzeń w grupie kontrolnej i eksperymentalnej ($ARR = CER - EER$). Wynik liczbowy odzwierciedla kliniczną przydatność danej metody leczenia, jest jednak problematyczny, ponieważ jest pozbawiony znaczenia wymiarowego i abstrakcyjny.

Liczba NNT jest odwrotnością zmniejszenia bezwzględnego ryzyka: $NNT = 1/(CER - EER)$ w odniesieniu do zdarzeń terapeutycznych. Podobnie, NNH jest odwrotnością bezwzględnej różnicy w częstości działań niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej. Zwyczajowo NNT i NNH zawsze są zaokrąglane do najbliższych pełnych wartości. Dla NNT i NNH można obliczyć przedziały ufności.³

Może to wydawać się skomplikowane, jednak w praktyce obliczanie NNT jest łatwe. Jedyną potrzebną informacją jest odsetek interesujących nas zmiennych w grupie kontrolnej i badanej. W ramce 1 podsumowano wymagane dane, zaś w ramce 2 podano przykłady obliczania NNT przy użyciu danych z badania CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness).⁴

Cochrane Collaboration oraz oparte na dowodach zasoby Bandolier (www.medicine.ox.ac.uk/bandolier) przemawiają za kliniczną przydatnością prezentowanych danych, takich jak NNT i NNH. Na wielu stronach internetowych opisano metody obliczania NNT (np. www.ebem.org/nntcalculator.html; www.nntonline.net/ebm/visualrx/try.asp).

Równoważenie NNT i NNH

Straus³ zaproponował obliczanie prawdopodobieństwa uzyskania pomocy lub doznania działań niepożądanych (likelihood of being helped or harmed, LLH) jako wiarygodną metodę przedstawiania zagrożeń i korzyści. LLH stanowi proporcję NNT do NNH lub iloraz bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (ARR) i bezwzględnego zwiększenia ryzyka (absolute risk increase, ARI) dla badanych zmiennych: $LHH = ARR/ARI$. Może to jednak być mylące w sytuacji, kiedy w bilansie trzeba uwzględnić różne działania niepożądane. Przyjmijmy na przykład, że nowy lek przeciwpsychotyczny ma NNT równe 3, biorąc pod uwagę zapobieganie przyjęciu do szpitala, i NNH

Ramka 1

Sposoby obliczania

Częstość zdarzeń eksperymentalnych (experimental event rate, EER) – częstość zdarzeń związanych z badaną interwencją

Częstość zdarzeń kontrolnych (control event rate, CER) – częstość zdarzeń związanych z interwencją kontrolną

Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (absolute risk reduction, ARR) – różnica między częstością zdarzeń w grupie kontrolnej i eksperymentalnej

$$ARR = CER - EER$$

Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wykazać określony efekt u jednego (number needed to treat, NNT)

$$NNT = 1/(CER - EER)$$

Ramka 2

Przykłady obliczania NNT w badaniu CATIE

W CATIE 192 z 257 pacjentów przerwało kontrolną interwencję – przyjmowanie perfenazyny, co oznacza:
CER = 0,747 lub 74,7%

Natomiast 210 z 330 pacjentów przerwało eksperymentalną interwencję – przyjmowanie olanzapiny, co oznacza:
EER = 0,636 lub 63,6%

ARR równa się CER minus EER, czyli, w tym przypadku:
 $0,747 - 0,636 = 0,111$

A zatem:

$$NNT = 1/ARR = 1/0,111 = 9,01$$

Zwyczajowo tę wartość zaokrąglamy do 10.

(Pochodzenie danych: Lieberman, 2005)

równe 3, biorąc pod uwagę występowanie objawów pozapiramidowych jako działań niepożądanych. Iloraz tych wartości wynosiłby 1, sugerując rozsądny stosunek zagrożeń do korzyści. Dla lekarzy prowadzących terapię skuteczność leku w zapobieganiu przyjęciom do szpitala może znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Natomiast pacjent może postrzegać ryzyko objawów pozapiramidowych jako nie do przyjęcia.

Interpretowanie i wykorzystywanie NNT

ZASTRZEŻENIA STATYSTYCZNE I METODOLOGICZNE

Liczbę NNT trzeba interpretować w odpowiednim kontekście klinicznym. Nie można stosować tego współczynnika w odniesieniu do zmiennych ciągłych. Na przykład jeżeli badanym rezultatem jest zmiana masy ciała, a wyniki są wyrażone jako

średnia zmiana masy ciała, analiza nie jest możliwa. Jeżeli jednak są one przedstawione w postaci zmiennych kategoryalnych, jak np. odsetek uczestników badania, których masa ciała zwiększyła się o ponad 7%, wtedy można obliczyć NNT. Podobnie, nie można wykorzystać średniego zmniejszenia wyników w skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), jeżeli jednak dokona się konwersji danych z obliczeniem odsetka pacjentów, którzy osiągnęli remisję, oraz jako definicję reakcji na leczenie przyjmie się na przykład poprawę wyników w skali PANSS o 20%, wówczas można obliczyć NNT.

Im skuteczniejsza dana interwencja, tym mniejsza wartość NNT. W przypadku efektu placebo najniższa możliwa wartość NNT wynosi 2. Ogólnie w medycynie wartość NNT 8 lub mniejsza może oznaczać, że daną metodę leczenia można uznać za przydatną w leczeniu uzupełniającym, natomiast do monoterapii ostrych schorzeń wymagane jest NNT mieszczące się w granicach między 2 a 5.

Kliniczna przydatność NNT nie jest jedynie funkcją rzeczywistej wartości, ale jest również zależna od leczonej choroby. W przypadku schorzeń zagrażających życiu i braku alternatywnego leczenia można zaakceptować większe wartości NNT. W przypadku poważnych schorzeń mniejsze wartości NNT (duże ryzyko działań niepożądanych) mogą być bardziej akceptowalne niż w przypadku łagodniejszych chorób.

Liczba NNT jest parametrem odzwierciedlającym wielkość efektu. Jest niezależne od wartości p , chociaż można dla niego obliczyć przedziały ufności przy podobnym poziomie prawdopodobieństwa (np. 95%). Dlatego istotna wartość p niekoniecznie oznacza klinicznie lub statystycznie istotne NNT. NNT pomaga klinicyście ocenić kliniczne znaczenie istotnego statystycznie wyniku. Jeżeli nie są podane przedziały ufności, trzeba

zachować ostrożność, zakładając, że jedna metoda leczenia ma przewagę nad inną. Jeżeli przedziały ufności dla dwóch metod leczenia nakładają się, nie ma istotnych statystycznie różnic między nimi. Ze względu na to, że NNT jest pochodną wielkości efektu, staje się „wspólną walutą”, umożliwiającą porównywanie interwencji stosowanych w ramach różnych specjalności medycznych (tab. 1).

INTERPRETACJE KLINICZNE

Zanim wyniki jakiegokolwiek badania klinicznego będą mogły być wykorzystane u konkretnego pacjenta, lekarz musi zdecydować, czy wyniki badania można uogólnić na tego chorego. W ramce 3 zawarto niektóre kwestie, które należy rozważyć. Na przykład jeżeli pacjent zgłasza się z pierwszym epizodem psychozy, lekarz uzyska trafniejsze informacje, posługując się NNT i NNH pochodzącymi z badań dotyczących pierwszego epizodu schizofrenii niż z badań nad schizofrenią przewlekłą. Z większości badań oceniających skuteczność nowych leków wykluczano pacjentów cierpiących na choroby somatyczne lub nadużywających substancji psychoaktywnych. W rzeczywistości wielu pacjentów choruje jednocześnie na inne schorzenia, a lekarz musi dostosować leczenie do ich stanu. W gruncie rzeczy lekarz musi podjąć decyzję, czy problemy pacjenta są tak odmienne od problemów uczestników badania, że jego wyniki nie znajdują zastosowania w ich przypadku. Przepisywanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami („off-label”) jest częste w psychiatrii,^{6,7} co sugerowałoby, że doświadczeni lekarze w sytuacji, w której dowody z badań naukowych przemawiające za określonymi wyborami terapeutycznymi są ograniczone, podejmują się eksperymentów. Często przepisywanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami poprzedza

Tabela 1. NNT dla wybranych interwencji medycznych

Interwencja	NNT	95% PU
Dławica piersiowa (stosowanie azotanów w zapobieganiu bólowi wieńcowy wywołanym wysiłkiem fizycznym)	5	3-21
Zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2 przez zmianę stylu życia w ciągu 4 lat	8	4-18
Zapobieganie epizodom przemijającego niedokrwienia/niewielkim udarom przez stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego w ciągu 2 lat	38	16-85
Poprawa objawowa we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przy przeskrótnym stosowaniu nikotyny	4	3-9
Remisja w aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna po 16 tygodniach (budezonid vs mesalazyna)	4	3-10
Zapobieganie wymiotom w okresie pooperacyjnym przy stosowaniu droperidolu	5	4-8
Zapobieganie jednemu udarowi w okresie 6-letnim przy stosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych	70	36-997
Zapobieganie zabiegowi operacyjnemu w łagodnym przerostie prostaty przez 2 lata dzięki stosowaniu finasterydu	38	23-111
Zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego/udarowi przez 5 lat dzięki stosowaniu leków zmniejszających stężenie lipidów	35	24-63
Zapobieganie przyjęciu do szpitala wskutek nasilenia niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy (metoprolol vs placebo)	22	15-34
Zaprzestanie palenia w ciągu 12 miesięcy według relacji badanych (inhalatory z nikotyną vs placebo)	10	5-483
Przyjęcie do szpitala w ciągu 12 miesięcy po zawał mięśnia sercowego (wtórna prewencja nadzorowana przez pielęgniarkę vs standardowe leczenie)	13	9-35

późniejsze pozytywne wyniki randomizowanych badań kontrolowanych.⁶

Innymi podstawowymi czynnikami wpływającymi na wybór leku powinny być ograniczenia dotyczące przepisywania recept oraz dostępne zasoby, takie jak możliwość wykonywania badań laboratoryjnych i badania elektroencefalograficznego.⁸ Niezależnie od dowodów z badań lekarze będą kierować się swoim doświadczeniem klinicznym i osobistymi preferencjami. Ważne są również poglądy pacjentów i ich opiekunów.

Praktyczne zastosowania NNT i NNH w psychiatrii

Na podstawie zakrojonych na dużą skalę, długoterminowych praktycznych badań zostanie przeanalizowane zastosowania NNT i NNH w psychiatrii. Preferowane są badania dotyczące leków, które nie były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne, ponieważ publikowane dodatnie wyniki tego rodzaju badań często, chociaż nie zawsze,¹¹ wydają się związane z własnymi interesami sponsora.¹² Skupienie się przede wszystkim na badaniach niesponsorowanych przez firmy farmaceutyczne znacznie ogranicza liczbę badań dostępnych do analizy i nie pozwala na uniknięcie wielu możliwych zafałszowań.¹³

BADANIA DOTYCZĄCE LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH

Wiele dostępnych informacji klinicznych dotyczących leków przeciwpsychotycznych pochodzi ze sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne badań dotyczących skuteczności przeprowadzanych do celów rejestracyjnych. Od czasu opublikowania oceny NICE dotyczącej stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w Wielkiej Brytanii¹⁴ stały się one lekami pierwszego rzutu w leczeniu schizofrenii. Z towarzyszącego rejestracji systematycznego przeglądu wynika, że, chociaż atypowe leki przeciwpsychotyczne są grupą heterogenną, to w momencie pisania przeglądu było niewiele dowodów sugerujących ich różną skuteczność – inaczej niż w przypadku kłozapiny. Przeprowadzono również niewiele bezpośrednich porównań, a wyniki często opierały się na skalach oceny i niekoniecznie pomagały lekarzom przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Na podstawie innej metaanalizy¹⁵ wyciągnięto wniosek, że każda różnica w skuteczności między typowymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje tylko w przypadku, kiedy dawka typowego leku przeciwpsychotycznego jest duża. W późniejszej metaanalizie badań dotyczących skuteczności¹⁶ sugerowano jednak, że są różnice w skuteczności między różnymi lekami atypowymi oraz między niektórymi atypowymi i typowymi lekami, których nie można wytłumaczyć dużymi dawkami leków typowych. Ta metaanaliza zasługuje na uwagę, ze względu na jej wielkość i niezależność od przemysłu farmaceutycznego.

Ramka 3

Czy te wyniki odnoszą się do mojego pacjenta?

Czy pacjent cierpi na schorzenie podobne do odnotowanych u uczestników badania?

Czy charakterystyka pacjenta jest podobna do charakterystyki uczestników badania (nie należy brać pod uwagę wszystkich kryteriów wyłączenia/włączenia)?

Czy istnieją jakieś przeciwwskazania do zastosowania proponowanego leku u konkretnego pacjenta?

Czy uzyskane wyniki można przekonwertować na NNT i NNH?

Czy istnieją jakieś założenia podstawowe?

Jaką rangę pacjent i lekarz przypisują określonym działaniom niepożądanym?

Jakie są oczekiwania pacjenta i lekarza wobec leczenia?

CATIE

W trwającym 18 miesięcy badaniu CATIE⁴ 1493 chorych na schizofrenię przewlekłą zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej typowym lekiem przeciwpsychotycznym, perfenazyną, lub jednym z leków atypowych (w fazie I olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem lub, po jego zarejestrowaniu w 2002 roku, zyprazydonem). Badanie było sponsorowane przez amerykański National Institute of Mental Health. Zachowując strukturę randomizowanego badania kontrolowanego, próbowano odtworzyć w nim naturalne warunki przepisywania leków przez wykluczenie jak najmniejszej liczby pacjentów oraz wykorzystywanie praktycznych wyników, takich jak częstość przypadków odstawienia leku. Częstość przypadków odstawienia leków uznano za wskaźnik efektywności.^{17,18} W badaniu CATIE oceniano objawy, funkcje poznawcze i zależne od leku działania niepożądane. Wcześniej dokonano już przeglądu aspektów CATIE i komentowano je w *Advances*.^{19,20} Interpretując wyniki badania CATIE, trzeba pamiętać, że uczestnicy nie byli losowo przydzielani do grupy leczonej perfenazyną, jeżeli prezentowali objawy pozapiramidowe, np. późne dyskinezy.

W I fazie badania CATIE najskuteczniejszym lekiem przeciwpsychotycznym (i jedynym istotnie różniącym się od perfenazyny) okazała się olanzapina. Jej stosowanie wiązało się jednak z większym obciążeniem działaniami niepożądanymi (szczególnie zwiększeniem masy ciała i zaburzeniami metabolicznymi) niż w przypadku innych porównawczych leków przeciwpsychotycznych. Stwierdzone różnice w skuteczności i obciążeniu działaniami niepożądanymi świadczą o tym, że CATIE jest badaniem, które warto dokładniej przeanalizować.

Wstępne wyniki wykazały, że sumaryczna złożona częstość przypadków odstawienia leku (pierwszorzędowy badany parametr) wynosiła 74% w ciągu 12 miesięcy. Najrzadziej odstawiali lek pacjenci leczeni olanzapiną (64%), co doprowadziło do wniosku, że jest ona najskuteczniejsza z leków przeciwpsychotycznych stosowanych w badaniu. Jednak stosowanie olanzapiny wiązało się z największą liczbą przypadków rezygnacji

z leczenia z powodu nietolerowanych działań niepożądanych (18%), natomiast rysperydonu – z najmniejszą (10%). W tabeli 2 przedstawiono NNT i NNH dla leków przeciwpsycho-tycznych stosowanych w badaniu CATIE. Olanzapina jest wykorzystywana jako lek porównawczy, podobnie jak w oryginalnej publikacji. Widać, że NNT dla uniknięcia odstawienia leku z dowolnej przyczyny wynosiło 11 dla olanzapiny w porównaniu z rysperydonem, 10 w porównaniu z perfenazyną, 7 w porównaniu z zyprazydonem i 6 w porównaniu z kwetiapi-
ną. Badani leczeni perfenazyną, rysperydonem, kwetiapi-
ną i zyprazydonem częściej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności w porównaniu z badanymi leczonymi olanzapiną. Natomiast chorzy leczeni olanzapiną częściej odstawiali lek z powodu działań niepożądanych w porównaniu z przyjmują-
cymi rysperydon.

Jeżeli analizowano przyrost masy ciała, biorąc pod uwagę kryterium zwiększenia wyjściowej masy ciała o ponad 7%, wówczas NNH dla olanzapiny w porównaniu z rysperydonem, kwetiapi-
ną, perfenazyną i zyprazydonem wynosiło, odpowied-
nio, 7, 8, 6 i 5 (tab. 2). Znaki „-” w tabeli oznaczają dzia-
łania niepożądane. Klinicysta dokonujący na podstawie tabeli 2 wyboru między rysperydonem i olanzapiną wywnioskuje, że na każdym 11 pacjentów, którym przepisze olanzapinę jeden więcej będzie kontynuował przyjmowanie leku w porównaniu z pacjentami, którym przepisze rysperydon. Przeciwwagę stanowi jednak spostrzeżenie, że na każdym 7 pacjentów, którym przepisze się olanzapinę zamiast rysperydonu, masa ciała jed-
nego więcej zwiększy się o ponad 7%.

W tabeli 2 przedstawiono niektóre interesujące wartości NNH, w tym dotyczące atropinowych (cholinolitycznych) dzia-

Tabela 2. NNT i NNH na podstawie badania CATIE

Porównanie	Odstawienie (częstość)	NNT ^a	95% PU	Działania niepożądane	NNH ^a	95% PU
Olanzapina	Wszystkie przyczyny (64%) Brak skuteczności (15%) Nietolerancja (19%)					
Olanzapina vs perfenazyna	Wszystkie przyczyny (75%) Brak skuteczności (25%) Nietolerancja (16%)	10 10 NS	6 do 28 6 do 24	Przyrost masy ciała >7% Bezsennaść Atropinowe działania niepożądane ^b Wydłużenie odstępu QT ^c Stosowanie leków nasennych Stosowanie leków przeciwłękowych Stosowanie leków przeciwcholinergicznym	-6 12 NS NS NS 19 NS	-4 do -9 7 do 43 10 do 1902
Olanzapina vs rysperydon	Wszystkie przyczyny (74%) Brak skuteczności (27%) Nietolerancja (10%)	11 8 -12	6 do 35 6 do 15 -8 do -31	Przyrost masy ciała >7% Bezsennaść Atropinowe działania niepożądane Wydłużenie odstępu QT Stosowanie leków nasennych Stosowanie leków przeciwłękowych Stosowanie leków przeciwcholinergicznym	-7 13 NS 32 NS NS NS	-5 do -11 8 do 52 18 do 115
Olanzapina vs kwetiapina	Wszystkie przyczyny (82%) Brak skuteczności (28%) Nietolerancja (15%)	6 8 NS	4 do 9 5 do 14	Przyrost masy ciała >7% Bezsennaść Atropinowe działania niepożądane Wydłużenie odstępu QT Stosowanie leków nasennych Stosowanie leków przeciwłękowych Stosowanie leków przeciwcholinergicznym	-8 14 6 36 NS NS -24	-5 do -14 8 do 114 5 do 11 20 do 169 -14 do -127
Olanzapina vs zyprazydon	Wszystkie przyczyny (79%) Brak skuteczności (24%) Nietolerancja (15%)	7 11 NS	5 do 13 6 do 45	Przyrost masy ciała >7% Bezsennaść Atropinowe działania niepożądane Wydłużenie odstępu QT Stosowanie leków nasennych Stosowanie leków przeciwłękowych Stosowanie leków przeciwcholinergicznym	-5 8 NS NS NS NS NS	-4 do -7 5 do 17 NS

NS – nieistotne (not significant)

^aZnak minus oznacza działanie niepożądane

^bDo atropinowych (cholinolitycznych) działań niepożądanych należą zatrzymanie moczu, suchość w ustach i zaparcia

^cWydłużenie odstępu QT rzędu 450 ms lub mniej dla mężczyzn i 470 ms lub mniej dla kobiet

Pochodzenie danych: Lieberman, 2005

łań niepożądanych (zatrzymanie moczu, suchość w ustach, zaparcia), wydłużenia odstępu QT i potrzeby równoczesnego przyjmowania innego leku. Różnice między olanzapiną a zyprazydonem były niewielkie, z wyjątkiem tego, że badani przyjmujący zyprazydon częściej doświadczali bezsenności (NNH=8). Cholinolityczne działania niepożądane dotyczyły częściej pacjentów przyjmujących kwetiapinę niż olanzapinę (NNH=6). Nie można dokonać konwersji innych, potencjalnie istotnych danych dotyczących innych istotnych problemów, takich jak występowanie objawów pozapiramidowych, profilu objawów czy parametrów metabolicznych innych niż przyrost masy ciała, ponieważ dane nie są przedstawione w formacie binarnym. Można dokonywać również innych obliczeń dotyczących innych sparowanych wyników dla leków, które oceniano w badaniu CATIE, jednak niewiele z nich jest istotnych. Jeżeli na przykład uwzględnimy odstawienie leków z różnych przyczyn, okaże się, że rysperydon (NNT=13; 95% PU 7-54) i perfenazyna (NNT=15; 95% PU 7-54) przewyższyły kwetiapinę. Stosowanie perfenazyny częściej niż stosowanie kwetiapiny wiązało się z koniecznością przepisania leku przeciwcholinergicznego (NNH=15) i częściej niż stosowanie olanzapiny z potrzebą przepisania środków przeciwłękowych (NNH=17). Przy stosowaniu kwetiapiny rzadziej niż w przypadku innych leków konieczne było jednoczesne przepisywanie leków przeciwdepresyjnych.

Do wydłużenia odstępu QT częściej dochodziło przy stosowaniu rysperydonu i kwetiapiny w porównaniu z olanzapiną, zyprazydonem i perfenazyną. Różnica była niewielka (NNH rzędu 30), a jej znaczenie kliniczne – niepewne. Jednak w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem wydłużenia odstępu QT uzyskane wyniki mogą być istotne klinicznie.

CUTLASS

Brytyjskie badanie CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) było 12-miesięcznym, otwartym, badaniem randomizowanym, które dotyczyło 227 chorych na schizofrenię.²¹ Uczestnicy zostali przydzieleni do grupy, w której stosowano typowy lek przeciwpsychotyczny lub nowszy (atypowy) lek przeciwpsychotyczny, a lekarz mógł wybrać z listy lek, który podawano choremu. Po upływie 12 miesięcy 54% badanych nadal przyjmowało typowy lek przeciwpsychotyczny, zaś 63% – lek atypowy. Obserwowana różnica była nieistotna statystycznie. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dotyczących innych ważnych parametrów, w tym jakości życia. Ze względu na brak istotnych różnic, bez znaczenia jest obliczanie NNT lub NNH, ponieważ wszystkie metody leczenia były równocenne. Lista leków typowych obejmowała sulpiryd, który był najczęściej wybierany przez lekarzy (49%). Olanzapina była najpopularniejsza na liście leków atypowych (46%). Trzeba zwrócić uwagę na to, że kiedy sulpiryd trafił na rynek w latach 70. XX wieku, był uważany za atypowy lek przeciwpsychotyczny.²⁰

PIERWSZY EPIZOD PSYCHOZY

W dwóch pragmatycznych badaniach oceniano kontynuowanie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych w pierwszym epizodzie psychozy schizofrenopodobnej: CAFE (Comparison of Atypicals In First Episode of Psychosis) i EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial).

CAFE

Było to badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano stosowanie kwetiapiny (100-800 mg/24 h), rysperydonu (0,5-4 mg/24 h) i olanzapiny (2,5-20 mg/24 h). Zostało sfinansowane przez AstraZenca Pharmaceuticals, producenta kwetiapiny.²² Badanie było koordynowane przez University of North Carolina. Częstość odstawienia leku po upływie 50 tygodni wynosiła około 70% dla wszystkich badanych leków. Zatem dla tego parametru obliczenia NNT nie ujawniłyby żadnych różnic między ocenianymi lekami.

EUFEST

EUFEST²³ było trwającym 12 miesięcy wieloośrodkowym, pragmatycznym otwartym badaniem randomizowanym, w którym porównywano stosowany w niewielkich (1-4 mg/24 h) dawkach haloperidol z czterema atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi: amisulprydem (200-800 mg/24 h), olanzapiną (5-20 mg/24 h), kwetiapiną (200-750 mg/24 h) i zyprazydonem (40-160 mg/24 h). Badanie było sponsorowane przez trzy firmy farmaceutyczne: Sanofi-Aventis (amisulpryd), AstraZenca (kwetiapina) i Pfizer (zyprazydon). Firmy zadeklarowały, że nie będą angażować się w opracowywanie schematu badania ani analizę danych. Najważniejszym badaniem parametrem była rezygnacja z leczenia. Badaną grupę ($n=489$) tworzyli chorzy z pierwszym epizodem schizofrenii (który zdefiniowano jako utrzymywanie się objawów psychotycznych krócej niż od 2 lat). Sumaryczny odsetek rezygnacji z leczenia wynosił 47%; odsetki dla poszczególnych leków mieściły się w zakresie od 33% dla olanzapiny do 72% dla haloperidolu. Biorąc pod uwagę ten pierwszorzędowy parametr, wszystkie oceniane w badaniu leki były lepsze niż haloperidol. Obserwowano różnice w częstości takich działań niepożądanych, jak objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia i przyrost masy ciała. Zwiększenie masy ciała o ponad 7% nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej ($p=0,053$), obserwowano natomiast istotne różnice dla bezwzględnej zmiany masy ciała ($p < 0,0001$). Ponieważ ten ostatni parametr jest zmienną ciągłą, nie można go wykorzystać do obliczenia NNH, dlatego dla ułatwienia porównań wykorzystano wartość $>7\%$ (tab. 3). Dla wielu działań niepożądanych, takich jak zmiany stężenia glukozy, lipidów i zmiany w EKG, nie stwierdzono istotnych różnic.

Przy ocenie niektórych wtórnych badanych parametrów, takich jak zmiana wyniku w skali PANSS²⁴ nie stwierdzono różnic między ocenianymi lekami przeciwpsychotycznymi. Biorąc pod uwagę wyniki w skalach CGI (Clinical Global

Impression Scale)²⁵ i GAF (Global Assessment of Functioning)²⁶ atypowe leki przeciwpsychotyczne przewyższały haloperidol.

Z tabeli 3 możemy wywnioskować, że zaledwie 4 badanych musi być leczonych olanzapiną, a nie haloperidolem, aby zapobiec jednemu przypadkowi odstawienia leku. W porównaniu z haloperidolem, stosowanie olanzapiny wiąże się jednak ze zwiększeniem masy ciała, przy NNH=3.

Są także inne różnice między badanymi lekami (tab. 4). Amisulpryd charakteryzuje się na przykład większą częstością kontynuacji leczenia niż haloperidol (NNT=4) i kwetiapina (NNT=6), jednak wiąże się również z większym ryzykiem hiperprolaktynemii (stężenie prolaktyny >0,38 U/l u mężczyzn lub >0,53 U/l u kobiet) niż pozostałe leki (NNT=3). Kliniczne znaczenie hiperprolaktynemii jest niejasne. We wszystkich grupach częste są działania niepożądane dotyczące sfery seksualnej.

W badaniu EUFEST stwierdzono niewielkie różnice skuteczności między olanzapiną i amisulprydem; leki te różniły się natomiast profilem działań niepożądanych, potrzebą stosowania leków przeciwcholinergicznym (NNH=9) i częstością rozwoju hiperprolaktynemii (NNH=3), które częściej były związane ze stosowaniem amisulprydu.

Prospektywne badania obserwacyjne

Tiihonen i wsp.²⁷ opisali badanie obserwacyjne przeprowadzone w Finlandii z udziałem 2230 kolejnych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, których obserwowano przez 7 lat. W ramach analizy statystycznej przeprowadzono obliczanie skłonności (propensity scoring) w celu zminimalizowania efektu niezastosowania randomizacji w badaniu. Najważniejszymi badanymi parametrami były: odstawienie leku i przyjęcie do szpitala, co ułatwia porównania z badaniami CATIE i EUFEST. Badania różniły się między sobą badanymi lekami, przy czym w CATIE i EUFEST stosowano szerszą paletę leków atypowych, natomiast w fińskim badaniu – więcej typowych neuroleptyków. Można porównywać ze sobą tylko olanzapinę, perfenazynę i rysperydon. W ramach metodologii wykorzystywano narodowe bazy danych, zatem nie dysponowano informacjami o działaniach niepożądanych innych niż przyczyny zgonu.

W tabeli 5 przedstawiono NNT dla odstawienia leków. Zaprezentowane wyniki trzeba interpretować ostrożnie, ponieważ na podstawie informacji zawartych w oryginalnym artykule nie można obliczyć przedziałów ufności. Ogólnie można zauważyć, że perfenazyne w postaci depot jest najskuteczniejszą metodą leczenia w niewielkiej grupie pacjentów otrzymu-

Tabela 3. NNT i NNH z badania EUFEST

	Odstawienie (odsetek)	NNT	95% PU	Działanie niepożądane	NNH	95%PU
Olanzapina	Wszystkie przyczyny (33%)* Brak skuteczności (14%)* Nietolerancja (6%)*					
Olanzapina vs amisulpryd	Wszystkie przyczyny (40%)* Brak skuteczności (14%)* Nietolerancja (20%)	NS NS NS		Zwiększenie masy ciała >7% Akatyzyja Parkinsonizm Stosowanie leków przeciwcholinergicznym Hiperprolaktynemia	NS 17 NS NS 3	5 do 54 2 do 4
Olanzapina vs haloperidol	Wszystkie przyczyny (72%) Brak skuteczności (48%) Nietolerancja (20%)	4 5 NS	3 do 5 3 do 10	Zwiększenie masy ciała >7% Akatyzyja Parkinsonizm Stosowanie leków przeciwcholinergicznym Hiperprolaktynemia	-3 7 4 5 NS	-2 do -7 4 do 25 3 do 6 3 do 11
Olanzapina vs kwetiapina	Wszystkie przyczyny (53%) Brak skuteczności (40%) Nietolerancja (3%)*	5 5 NS	3 do 14 3 do 9	Zwiększenie masy ciała >7% Akatyzyja Parkinsonizm Stosowanie leków przeciwcholinergicznym Hiperprolaktynemia	-5 NS NS NS NS	-2 do -3
Olanzapina vs zyprazydon	Wszystkie przyczyny (45%) Brak skuteczności (26%) Nietolerancja (14%)	NS NS NS		Zwiększenie masy ciała >7% Akatyzyja Parkinsonizm Stosowanie leków przeciwcholinergicznym Hiperprolaktynemia	-2 6 10 NS NS	-2 do -3 3 do 17 5 do 8615

NS – nieistotne (not significant)

*Różnica istotna statystycznie przy $p < 0,05$ przy porównaniu z haloperidolem

Źródło danych: Kahn, 2008

jących tego rodzaju leczenie. Klozapina jest najskuteczniejsza spośród doustnych leków przeciwpsychotycznych, na kolejnych pozycjach znajdują się olanzapina, rysperydon, perfenazyna i haloperidol. Wyniki są zgodne z wynikami innych dużych badań obserwacyjnych.^{18,28} Wartości NNT dla olanzapiny w porównaniu z rysperydonem wynosiły 8 w badaniu Tiihonen i 11 w CATIE. Przy porównywaniu stosowanej doustnie perfenazyny z olanzapiną i rysperydonem lek wypadł mniej korzystnie w badaniu Tiihonen w porównaniu z CATIE (NNT, odpowiednio -2 i -4).

Tiihonen i wsp. przedstawili również wyniki dla pacjentów nieleczonych. Chociaż większość uczestników badania przyjmowała leki przeciwpsychotyczne, śmiertelność u osób nieprzyjmujących tych leków była 10-krotnie większa. W sumie zmarło 9 pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne i 75 pacjentów nieprzyjmujących tych leków; wyniki dla samobójstw wynosiły, odpowiednio, 1 i 26. Liczba NNT dla leków przeciwpsychotycznych w odniesieniu do zapobiegnięcia jed-

nemu zgonowi wynosiło 34 (95% PU 27-47), a dla zapobiegnięcia jednemu samobójstwu 90 (95% CI 64-150).

Klozapina

Klozapinę uwzględniono w II fazie CATIE i w CUtLASS.²⁹ Wykazano jej skuteczność. W II fazie CATIE klozapina miała przewagę nad rysperydonem (NNT=4; 95% PU=2-15) i kwetiapiną (NNT=3; 95% PU 2-6), ale nie nad olanzapiną, biorąc pod uwagę odstawienie leku z dowolnej przyczyny w ciągu 18 miesięcy. W CUtLASS wyniki zaprezentowano przed analizą NNT. Klozapina okazała się najskuteczniejszym lekiem doustnym w badaniu Tiihonen i wsp.²⁷ (tab. 5).

Omówienie

Chociaż w badaniach CATIE, EUFEST i Tiihonen występują różnice metodologiczne, dotyczące schematu badania i długości obserwacji prospektywnej, to obserwowano wiele

Tabela 4. Inne istotne różnice^a między lekami ocenianymi w badaniu EUFEST^b

Pierwszorzędowy badany lek	Lek porównawczy			
	Amisulpryd	Haloperidol	Kwetiapina	Zyprazydon
Amisulpryd		Wszystkie przyczyny: 4 (3-6)	Wszystkie przyczyny: 6 (4-18)	
Haloperidol	Hiperprolaktynemia: 3 (2-4)			
Kwetiapina	Stosowanie leków przeciwcholinergicznym: 7 (4-39) Hiperprolaktynemia: 3 (2-4)	Akatzja: 8 (4-134) Parkinsonizm: 5 (3-9) Stosowanie leków przeciwcholinergicznym: 4 (3-8)		Przyrost masy ciała: 4 (3-11)
Zyprazydon	Przyrost masy ciała: 4 (3-15) Hiperprolaktynemia: 3 (2-6)	Parkinsonizm: 6 (3-24)	Przyrost masy ciała: 4 (2-11)	

^aNNT (95% PU)

^bDla wszystkich zmiennych przedstawionych w Tabeli 3, przy czym leki zaprezentowane w kolumnie charakteryzują się istotną przewagą ($p < 0,05$)

Źródło danych: Kahn, 2008

Tabela 5. NNT dla odstawienia leku z dowolnej przyczyny w badaniu Tiihonen^a

Pierwszorzędowy badany lek	Lek porównawczy					
	Klozapina	Olanzapina	Perfenazyna	Rysperydon	Haloperidol	Perfenazyna depot
Klozapina		6	2	4	2	15
Olanzapina	-6		2	8	2	-13
Perfenazyna	-2	-2		-4	5	-2
Rysperydon	-4	-8	4		2	-4
Haloperidol	-2	-2	-5	-2		-2
Perfenazyna depot	-15	-13	2	4	2	

^aWartości NNT odzwierciedlają korzyści ze stosowania leku z lewej kolumny w porównaniu z lekiem w górnym wierszu. Ujemne wartości NNT oznaczają, że lek w lewej kolumnie jest mniej skuteczny.

Źródło danych: Tiihonen, 2006

podobieństw w różnicowej skuteczności i częstości działań niepożądanych ocenianych leków przeciwpsychotycznych. Te podobieństwa i różnice są wyraźniejsze, jeżeli wykorzystujemy analizę NNT i NNH, niż przy pozostawieniu danych w oryginalnej postaci. Zakres przedstawionych do tej pory NNT jest podobny do wartości odnotowanych w innych badaniach dotyczących stosowania leków psychotropowych, także tych kontrolowanych placebo. Dla porównania, psychologiczne metody leczenia, takie jak interwencje rodzinne w schizofrenii, pod względem zapobiegania przyjęciom do szpitala charakteryzują się NNT rzędu około 8.³⁰

Oczywiste jest również, że wszystkie leki powodują działania niepożądane, których wpływ może czasami przewyższać wynikające z ich stosowania korzyści. Dzięki wykorzystywaniu NNT i NNH dane można przedstawić w bardziej sensowny sposób, co powinno ułatwić omawianie wyboru leku z pacjentem. Przy jednoczesnym uwzględnieniu częstości działań niepożądanych (NNH) i NNT otrzymujemy wskaźnik, który jeszcze bardziej rozszerza dyskusję. Dzięki temu pacjent i lekarz mogą podejmować zrównoważone decyzje terapeutyczne, jednocześnie biorąc pod uwagę czynniki istotne dla konkretne pacjenta.

Stosowanie analizy NNT ma swoje ograniczenia. Po pierwsze, dane muszą być zaprezentowane w taki sposób, żeby można było dokonać potrzebnych obliczeń. Było to szczególnie uderzające w badaniu CATIE, w którym większość danych zaprezentowano, zanim przeprowadzono analizę. Po drugie, analiza NNT jest tylko na tyle dobra, na ile dobre są wyniki badania, dla którego została przeprowadzona. Złe badania będą dawały błędne wartości NNT. Zaznacza się również wpływ badań, które nie wykazują różnic. W celu zobrazowania tego problemu autorzy uwzględnili dwa badania, w których nie wykazano istotnych różnic między badanymi lekami (CEFE i CUtLASS). Lekarze ciągle będą musieli zachować krytycyzm przy określaniu, które badania mają największe znaczenie dla ich pacjentów, i dokonywać oceny jakości badań. Przedstawiając pewną liczbę badań, autorzy wykazali również, że wykorzystywanie NNT i NNH jako parametrów izolowanych może być mylące.

Podsumowując, lekarze muszą być w stanie zintegrować wyniki badań z doświadczeniem klinicznym w celu zoptymalizowania leczenia we współpracy ze swoimi pacjentami. Techniki te mogą również stanowić wartościowe narzędzia do wykorzystywania przez komisje zajmujące się zasadami przepisywania recept, członków komisji ochrony zdrowia i inne organizacje zajmujące się refundacją. Oczywiście organizacje te mogą być zainteresowane innymi wynikami niż te, które są istotne dla lekarzy i pacjentów. W końcu, chociaż NNT i NNH pomagają w zrozumieniu sposobu przeprowadzić ilościową ocenę danych z badań klinicznych, to nie mogą odpowiadać za indywidualną ocenę stosunku ryzyka do korzyści.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2011), 17: 63-71. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Halvorsen PA, Selmer R, Kristiansen IS (2007) Different ways to describe the benefits of risk-reducing treatments. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 146:848–56.
- Hodgson R, Bushe C, Hunter R (2007) Measurement of long-term outcomes in observational and randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry* 191 (suppl 50): s78–84.
- Altman DG (1998) Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 317: 1309–12.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353:1209–23.
- Straus SE (2002) Individualizing treatment decisions. The likelihood of being helped or harmed. *Evaluation and the Health Professions* 25:210–24.
- Hodgson R, Belgamwar R (2006a) Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin* 30: 55–7.
- Taylor M, Shajahan P, Lawrie S (2008) Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice – an observational study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69:240–5.
- Hodgson R, Belgamwar M, Krishna S (2006b) Where’s my stethoscope? Psychiatrists’ access to medical equipment. *Progress in Neurology and Psychiatry* 10:9–11.
- Bleakley S, Olofinjana O, Taylor D (2007) Which antipsychotics would mental health professionals take themselves? *Psychiatric Bulletin* 31:94–6.
- Taylor M, Brown T (2007) “Do unto others as...” – Which treatments do psychiatrists prefer? *Scottish Medical Journal* 52(1):17–9.
- Heres S, Davis J, Maino K, et al (2006) Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 163:185–94.
- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, et al (2003) Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 290:921–8.
- Coyne JC (2006) Cochrane reviews v industry supported meta-analyses: we should read all reviews with caution. *BMJ* 333:916.
- National Institute for Clinical Excellence (2002) Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia (Technology Appraisal Guidance no. 43). NICE.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321:1371–6.
- Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A meta analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 60:553–64.
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al (2003) The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophrenia Bulletin* 29:15–31.
- Hodgson RE, Belgamwar R, Al-tawarah Y, et al (2005) The use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in North Staffordshire. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 20:141–7.
- Cookson J (2008) Triangulating views on antipsychotics. *Advances in Psychiatric Treatment* 14:160.
- Owens DC (2008) How CATIE brought us back to Kansas: a critical re-evaluation of the concept of atypical antipsychotics and their place in the treatment of schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 14:17–28.
- Jones PB, Barnes TRE, Davies L, et al (2006) 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). *Archives of General Psychiatry* 63:1079–87.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al (2007) Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry* 164:050–60.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al (2008) Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371:1085–97.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13:261–76.
- Guy W (1976) Clinical Global Impression. In *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* (revised): 217–21. National Institute of Mental Health.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 56