

Άρθρο Σύνταξης Editorial

Σύγκριση αντιψυχωσικών πρώτης και δεύτερης γενιάς: Σύγχρονα δεδομένα

Η μοντέρνα εποχή όσον αφορά τη θεραπεία των ψυχωτικών διαταραχών αρχίζει στις αρχές της δεκαετίας του '50 με την ανακάλυψη της χλωροπρομαζίνης, γεγονός που αποτέλεσε πραγματική επανάσταση και ίσως την πιο σημαντική συμβολή στη θεραπεία των ψυχιατρικών ασθενειών. Η χλωροπρομαζίνη και όλα τα φάρμακα που εμφανίστηκαν τα επόμενα 10–15 χρόνια είχαν ως κοινό στοιχείο το ότι ήταν ισχυροί ανταγωνιστές των D₂ υποαμινεργικών υποδοχέων.

Το επόμενο ορόσημο στη φαρμακοθεραπεία των ψυχώσεων ήταν η εισαγωγή –στις αρχές της δεκαετίας του '90– των άτυπων αντιψυχωσικών ή αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς. Το πρωτότυπο βέβαια από τα φάρμακα αυτά ήταν ένα παλιό φάρμακο, η κλοζαπίνη που συντέθηκε το 1958. Όλα τα νέα αντιψυχωσικά διαφέρουν από τα προηγούμενα, στο ότι παρουσιάζουν ίση ή και μεγαλύτερη δραστηριότητα στους υποδοχείς της σεροτονίνης, σε σχέση με τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης και για το λόγο αυτό ονομάζονται και ανταγωνιστές της σεροτονίνης-ντοπαμίνης.

Το επόμενο χρονικό διάστημα και με τη σχετική πείρα που συσσωρεύεται από τη χρήση των νεότερων φαρμάκων αναπτύσσεται η πεποίθηση ότι τα φάρμακα αυτά υπερέχουν των νευροληπτικών σε διάφορους τομείς, όπως: (1) έχουν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα στα θετικά συμπτώματα, (2) έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα στα αρνητικά συμπτώματα, (3) βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία είτε άμεσα είτε έμμεσα λόγω αποφυγής παρενεργειών, (4) επιδρούν θετικά στα καταθλιπτικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, (5) εμφανίζουν λιγότερες παρενέργειες κυρίως όσον αφορά τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, (6) υπάρχει καλύτερη αποδοχή και συμμόρφωση από τους ασθενείς.¹ Για το λόγο αυτό τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των άλλων ψυχωτικών διαταραχών. Παρά την ευρεία αυτή αποδοχή δύο μεγάλες μετα-ανάλυσεις καταλήγουν σε αλληλοσυγκρουόμενα συμπεράσματα. Στην πρώτη από αυτές, που αναφέρεται σε 52 μελέτες, οι Geddes et al² υποστηρίζουν ότι αν η σύγκριση των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς με εκείνα της 1ης, αφορά σε δόσεις ≤ 12 mg αλοπεριδόλης ή ισοδύναμου, τότε τα νεότερα φάρμακα δεν εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Προσθέτουν επίσης ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς εμφανίζουν μεν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα αλλά δεν είναι συνολικά καλύτερα ανεκτά από τα νευροληπτικά, διότι το πλεονέκτημά τους αυτό αντισταθμίζεται από τις άλλες παρενέργειες. Αντίθετα, σε νεότερη και μεγαλύτερη μετα-ανάλυση 124 μελετών, οι Davis et al³ αναφέρουν ότι κάποια από τα νεότερα φάρμακα όπως η κλοζαπίνη ή ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η αμισουλπρίδη εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα παλαιότερα, ενώ κάποια άλλα όπως η ζιπρασιδόνη, η κουετιαπίνη, η αριπιπραζόλη και η σερτινδόλη ίση. Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι τα ευρήματά τους δεν διαφοροποιούνται κατ' ελάχιστον αν οι συγκρίσεις αφορούν χαμηλές, ≤ 12 mg ή υψηλές >12 mg δόσεις αλοπεριδόλης ή ισοδύναμου και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς είναι μία ανομοιογενής ομάδα ως προς την αποτελεσματικότητα. Όσον αφορά την ανεκτικότητα οι συγγραφείς αφού κριτικάρουν τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης των Geddes et al,² δίνουν έμφαση στα λιγότερα εξωπυραμιδικά και πρωτοδοτούν το ευνοϊκότερο προφίλ των νεότερων φαρμάκων. Το δε τελικό τους συμπέρασμα είναι ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς, ή τουλάχιστον κάποια από αυτά, είναι φάρμακα πρώτης γραμμής.

Τα τελευταία 3 χρόνια δημοσιεύθηκαν 3 μεγάλες μελέτες, που διέφεραν από τις προηγούμενες υπό την έννοια ότι ο σχεδιασμός και η μεθοδολογία τους αντανάκλασε τις συνθήκες του «πραγματικού κόσμου», δηλαδή της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Στην πρώτη από αυτές την Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE),⁴ που χρηματοδοτήθηκε από το NIMH, 1460 σχιζοφρενικοί ασθενείς έλαβαν, στην πρώτη φάση της μελέτης κατόπιν τυχαιοποίησης, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη ή περφαιναζίνη για 18 μήνες. Τα αποτελέσματα κάθε άλλο παρά ενθαρρυντικά ήταν μία και στο τέλος των 18 μηνών το 74% των ασθενών είχε διακόψει τη θεραπεία για οποιοδήποτε λόγο, με καλύτερο ποσοστό για την ολανζαπίνη (64%) και χειρότερο για την κουετιαπίνη (82%). Ο χρόνος διακοπής ήταν απώτερος για την ολανζαπίνη σε σύγκριση με την ρισπεριδόνη και την κουετιαπίνη, αλλά όχι σε σύγκριση με την περφαιναζίνη. Ο χρόνος διακοπής λόγω μη αποτελεσματικότητας ήταν απώτερος για την ολανζαπίνη συγκριτικά με τη ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και περφαιναζίνη, αλλά η βελτίωση ως προς τις τιμές της κλίμακας PANSS παρότι αρχικά ήταν μεγαλύτερη για την ομάδα της ολανζαπίνης, το πλεονέκτημα αυτό χανόταν με την πάροδο του χρόνου. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ όλων των φαρμάκων ως προς το χρόνο διακοπής λόγω παρενεργειών αν και μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό ολανζαπίνη διέκοψε λόγω αύξησης βάρους και μεταβολικών παρενεργειών, ενώ περισσότεροι ασθενείς υπό περφαιναζίνη διέκοψαν λόγω εξωπυραμιδικών. Από τη μελέτη προκύπτει ότι όλα τα φάρμακα είναι σε γενικές γραμμές όμοια, με την ολανζαπίνη να εμφανίζεται σχετικά πιο αποτελεσματική αν και αυτό μπορεί να οφείλεται στις μεγαλύτερες μέσες δόσεις της σε σύγκριση με τα υπόλοιπα, κάτι για το οποίο η έρευνα έχει δεχθεί κριτική.

Η δεύτερη μελέτη, η Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS1),⁵ που χρηματοδοτήθηκε από το NHS στη Μ. Βρετανία, αφορούσε στη σύγκριση ως ομάδων, αντιψυχωσικών 1ης και 2ης (πλην κοζαπίνης) γενιάς, για χρονικό ορίζοντα ενός έτους. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποιότητα ζωής (που αποτελούσε και τη βασική παράμετρο μέτρησης της έκβασης), τις τιμές στην κλίμακα PANSS, την τιμή στην κλίμακα Calgary για την κατάθλιψη, την

τιμή στην κλίμακα GAF και τις τιμές στις κλίμακες μέτρησης οξέων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Μάλιστα υπήρχε μία τάση για μεγαλύτερη βελτίωση της συμπτωματολογίας και της ποιότητας ζωής για τους ασθενείς που λάμβαναν αντιψυχωσικά 1ης γενιάς. Η μελέτη δέχθηκε κριτική για κάποιες μεθοδολογικές της προσεγγίσεις όπως για παράδειγμα ότι η επιλογή του συγκεκριμένου αντιψυχωσικού 1ης ή αντίστοιχα 2ης γενιάς ανήκε στο θεράποντα γιατρό, η επιλογή ως βασικής παραμέτρου μέτρησης της έκβασης ήταν η ποιότητα ζωής, ότι το αντιψυχωσικό 1ης γενιάς που επελέγη περισσότερο ήταν η σουλπιρίδη, ένα αντιψυχωσικό όχι τόσο «δημοφιλές» κ.λπ. Παρόλ' αυτά, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι αξιοπρόσεκτα.

Η τρίτη και πιο πρόσφατη έρευνα, η European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST),⁶ μία πολυκεντρική μελέτη σε 14 χώρες, αφορούσε στη σύγκριση 4 αντιψυχωσικών 2ης γενιάς (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, αμισουλπρίδη, ζιπρασιδόνη) με την αλοπεριδόλη, για χρονικό ορίζοντα 1 έτους. Η μελέτη διέφερε από τις προηγούμενες στο ότι αφορούσε πρακτικά ασθενείς (498) με πρώτο επεισόδιο. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών υπό αλοπεριδόλη διέκοψε τη θεραπεία για οποιοδήποτε λόγο. Το ίδιο ίσχυε και για τη διακοπή λόγω μη αποτελεσματικότητας με τη διαφορά όμως μεταξύ αλοπεριδόλης και κουετιαπίνης να μην είναι στατιστικά σημαντική και την ολανζαπίνη και αμισουλπρίδη να έχουν τα μικρότερα ποσοστά. Η συνολική βελτίωση μετρούμενη με τις κλίμακες CGI και GAF έδειξε τη μεγαλύτερη βελτίωση για την αμισουλπρίδη και τη μικρότερη για την αλοπεριδόλη και κουετιαπίνη. Ως προς τη μείωση όμως των τιμών στην κλίμακα PANSS, το ποσοστό επανεισαγωγών καθώς και τη συμμόρφωση στη θεραπεία δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Το ποσοστό διακοπής λόγω παρενεργειών διέφερε μεταξύ των ομάδων, κυρίως λόγω καλύτερης ανεκτικότητας της ολανζαπίνης και κουετιαπίνης έναντι της αλοπεριδόλης. Οι ερευνητές καταλήγουν λέγοντας ότι από τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να υποστηρίξουν ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς είναι πιο αποτελεσματικά από την αλοπεριδόλη.

Ως προς τη συμμόρφωση, επιπρόσθετα του ευρήματος της προηγούμενης μελέτης μια πρόσφατη ανασκόπηση⁷ καταλήγει ότι η συμμόρφωση των ασθενών γενικά έχει ελαφρά μόνον βελτιωθεί μετά την εμφάνιση των νεότερων φαρμάκων.

Απ' όλα τα παραπάνω προκύπτει ότι ο υπερβολικός ενθουσιασμός που υπήρχε για την υπεροχή των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς έναντι των νευροληπτικών έχει τα τελευταία χρόνια μειωθεί και η αποτίμηση της σύγκρισης μπορεί να γίνει σήμερα σε πιο ρεαλιστική βάση. Ο ενθουσιασμός αυτός ήταν δικαιολογημένος, και εν μέρει τουλάχιστον, τροφοδοτούνταν τόσο από την ψυχιατρική κοινότητα όσο και από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, που επιθυμούσαν σφοδρά να πιστέψουν ότι υπάρχουν πλέον πολύ πιο «καλά» φάρμακα σ' όλα τα επίπεδα. Η ρεαλιστικότερη σημερινή προσέγγιση αντανάκλαται στην πρόσφατη αναθεώρηση των οδηγιών του Texas Medication Algorithm Project (TMAP).⁸ Η πρώτη οδηγία, κατά πλειοψηφία όμως της ομάδας των ειδικών, ως προς τη θεραπεία του πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου είναι αντιψυχωσικά 2ης γενιάς, ενώ στην προηγούμενη πρόταση του 2003, η οδηγία βασιζόταν σε ομοφωνία της ομάδας. Επιπρόσθετα, η δεύτερη οδηγία για χρήση αντιψυχωσικού 1ης γενιάς τίθεται ως δυνατότητα ομοφώνως στο στάδιο 2 του αλγορίθμου, μετά από μία ατελέσφορη προσπάθεια με αντιψυχωσικό 2ης γενιάς. Στην προηγούμενη εκδοχή, η μονοθεραπεία με αντιψυχωσικό 1ης γενιάς ήταν μια δυνατότητα στο στάδιο 2Α μετά από δύο ανεπιτυχείς προσπάθειες με αντιψυχωσικό 2ης γενιάς (πλην κλοζαπίνης), ενώ στην αμέσως προηγούμενη εκδοχή του 1999 προτεινόταν στο στάδιο 4 μετά από 3 προσπάθειες με κάποιο από τα νεότερα φάρμακα.

Όλες αυτές οι επισημάνσεις δεν γίνονται για να απαξιώσουν τη σημαντική συμβολή των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς στην πρόοδο αναφορικά με τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των άλλων ψυχωτικών διαταραχών, αλλά για να υπογραμμίσουν την ανάγκη για μεγαλύτερη πρόοδο στην ανάπτυξη νέων φαρμακοθεραπευτικών παρεμβάσεων, και απ' ότι φαίνεται τέτοια βήματα έχουν αρχίσει να γίνονται. Ένα τέτοιο βήμα προκύπτει από μία πρόσφατη δημοσίευση για την αντιψυχωσική αποτελεσματικότητα ενός αγωνιστή του υποδοχέα mGluR 2/3,⁹ μια ερευνητική προσπάθεια που βρίσκεται στη φάση II. Αν αυτή επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες θα είναι το πρώτο αντιψυχωσικό χωρίς άμεση δράση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

Συμπερασματικά, η ανακάλυψη της χλωροπρομαζίνης ήταν μια πραγματική επανάσταση. Η εμφάνιση των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς δεν ήταν επανάσταση, ήταν ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός. Ίσως τώρα βρισκόμαστε στο χρονικό σημείο για την ανάπτυξη αντιψυχωσικών φαρμάκων 3ης γενιάς, φαρμάκων με διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ, πιο αποτελεσματικά και πιο «φίλικα» ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, από τα υπάρχοντα.

Γιώργος Γαρύφαλλος Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Γιάννης Γκιουζέπας Καθηγητής Ψυχιατρικής

Β' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Βιβλιογραφία

1. WPA Task Force. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medication. *Curr Opin Psychiatry* 2002, 15(Suppl 1):1-51
2. Geddes J, Freemantle N, Harrison P et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000, 321:1371-1376
3. Davis J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:553-564
4. Lieberman J, Stroup S, McEvoy J et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005, 353: 1209-1223
5. Jones P, Barnes T, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs first-generation antipsychotic drug in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1079-1087
6. Kahn R, Fleischhacker W, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized trial. *Lancet* 2008, 371:1085-1097
7. Voruganti L, Baker L, Awad G. New generation antipsychotic drugs and compliance behaviour. *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21:133-139
8. Moore T, Buchanan R, Buckley P et al. The Texas Medication Algorithm Project. Antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:1751-1762
9. Patil S, Zhang L, Martenyi F et al. Activation of mGluR 2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nat Med* 2007, 13:1102-1107