

ANALIZA KLINICZNA

A SENAPINA W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH EPIZODÓW MANII W PRZEBIEGU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ TYPU I PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	12
1. Wstęp.....	16
1.1. Cel.....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	17
2. Problem zdrowotny	18
2.1. Definicja	18
2.2. Epidemiologia.....	18
2.3. Kryteria diagnostyczne.....	19
2.3.1. DSM-IV	19
2.3.2. ICD-10.....	20
2.4. Etiopatogeneza	20
2.5. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej	21
2.5.1. Depresja.....	21
2.5.2. Mania	22
2.5.3. Stany mieszane.....	22
2.5.4. Częstość występowania epizodów.....	22
2.6. Choroby o podobnych objawach.....	23
2.6.1. Metody oceny nasilenia objawów	23
2.7. Schorzenia współistniejące	24
2.8. Przebieg i rokowanie.....	27
2.9. Postępowanie terapeutyczne.....	28
3. Oceniane interwencje	30
3.1. Atypowe leki przeciwpsychotyczne.....	30
3.1.1. Asenapina	30
3.1.2. Olanzapina	31
3.1.3. Arypiprazol	33
3.1.4. Kwetiapina.....	34
3.2. Leki normotymiczne	35
3.2.1. Lit	35
3.2.2. Walproiniany	37

3.2.3.	Karbamazepina	39
4.	Metodyka analizy klinicznej.....	41
4.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	41
4.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	41
4.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	41
4.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	43
4.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	43
4.3.1.	Strategia wyszukiwania	43
4.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	44
4.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji	45
4.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	45
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	46
4.5.	Analiza statystyczna wyników.....	46
4.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	46
4.7.	Ocena siły dowodów naukowych	47
5.	Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	48
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	48
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	49
5.2.1.	Badania kliniczne uwzględnione w analizie klinicznej	49
5.2.2.	Badania kliniczne uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa	58
6.	Analiza kliniczna.....	61
6.1.	Wpływ na objawy manii.....	61
6.1.1.	LN + ASN vs LN + PLC	61
6.1.2.	LN + OLN vs LN + PLC	62
6.1.3.	LN + ARP vs LN + PLC	63
6.1.4.	LN + QTP vs LN + PLC	64
6.2.	Wpływ na objawy depresji.....	65
6.2.1.	LN + ASN vs LN + PLC	65
6.2.2.	LN + OLN vs LN + PLC	66
6.2.3.	LN + ARP vs LN + PLC	67
6.2.4.	LN + QTP vs LN + PLC	68
6.3.	Wpływ na jakość życia	69
6.3.1.	LN + ASN vs LN + PLC	69
6.4.	Wpływ na objawy pozapiramidowe	70
6.4.1.	LN + ASN vs LN + PLC	70
6.4.2.	LN + OLN vs LN + PLC	71

6.4.3.	LN + ARP vs LN + PLC	72
6.4.4.	LN + QTP vs LN + PLC	73
6.5.	Wpływ na objawy metaboliczne	74
6.5.1.	LN + ASN vs LN + PLC	74
6.5.2.	LN + OLN vs LN + PLC	75
6.5.3.	LN + ARP vs LN + PLC	77
6.5.4.	LN + QTP vs LN + PLC	78
6.6.	Wpływ na poziom prolaktyny	78
6.6.1.	LN + ASN vs LN + PLC	78
6.6.2.	LN + OLN vs LN + PLC	79
6.6.3.	LN + ARP vs LN + PLC	79
6.6.4.	LN + QTP vs LN + PLC	80
6.7.	Pozostałe działania niepożądane	80
6.7.1.	LN + ASN vs LN + PLC	80
6.7.2.	LN + OLN vs LN + PLC	82
6.7.3.	LN + ARP vs LN + PLC	84
6.7.4.	LN + QTP vs LN + PLC	85
6.8.	Wpływ na utratę z badania	87
6.8.1.	LN + ASN vs LN + PLC	87
6.8.2.	LN + OLN vs LN + PLC	87
6.8.3.	LN + ARP vs LN + PLC	88
6.8.4.	LN + QTP vs LN + PLC	89
7.	Porównanie pośrednie	90
8.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej	95
8.1.	Wyniki porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem placebo	95
8.2.	Wyniki porównania asenapiny względem aktywnych komparatorów	95
9.	Wyniki analiz <i>post hoc</i> dotyczących asenapiny	98
9.1.	Analiza w warstwach w zależności od rodzaju leku normotymicznego	98
10.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	100
10.1.	Analiza bezpieczeństwa na podstawie alertów dostępnych na stronach internetowych URPLW MiPB, FDA, EMA oraz MHRA	100
10.2.	Rezultaty badań dotyczących stosowania ASN w monoterapii	103
10.2.1.	Wpływ na objawy pozapiramidowe	103
10.2.2.	Wpływ na objawy metaboliczne	106
10.2.3.	Wpływ na poziom prolaktyny	110
10.2.4.	Wpływ na pozostałe działania niepożądane	111

10.2.5. Wpływ na utratę z badania z powodu AEs	115
10.2.6. Podsumowanie.....	116
11.Wnioski.....	118
12.Opracowania wtórne	119
13.Ograniczenia.....	121
14.Dyskusja.....	122
15.Bibliografia.....	126
16.Spis tabel.....	131
17.Ocena zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA	134

INDEKS SKRÓTÓW

AE(s)	Działanie (działania) niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AHRQ	Amerykańska Agencja zrzeszona w INAHTA (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
AIMS	Skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (dyskinez) (<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARP	Arypiprazaol
ASN	Asenapina
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
b.i.d.	Lek podawany dwa razy na dobę (<i>Bis In Die</i>)
BARS	Skala oceny nasilenia akatyzji (<i>Barnes Akathisia Scale</i>)
bd	Brak danych
BMI	Współczynnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEDIT	Francuska Agencja HTA zrzeszona w INAHTA (<i>Committee for Evaluation and Diffusion of Innovate Technologies</i>)
CGI-BP	Skala oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej (<i>Clinical Global Impression for Bipolar Disorder</i>)
ChAD	Choroba Afektywna Dwubiegunowa
ChAJ	Choroba Afektywna Jednobiegunowa

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CRB	Karbamazepina
DAHTA	Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych zrzeszona w INAHTA (<i>The German Agency for Health Technology Assessment</i>)
DSM-IV	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPS	Zespół pozapiramidowy (<i>Extrapyramidal Syndrome</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FPA	Towarzystwo Psychiatryczne Florydy (<i>Florida Psychiatric Association</i>)
HAL	Haloperidol
HAMD-21	Skala oceny nasilenia objawów depresji (<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>)
HDL	Lipoproteiny wysokiej gęstości (<i>High density lipoproteins</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ISST	Skala oceny nasilenia skłonności samobójczych (<i>International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale for Suicidal Thinking</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
KCE	Belgijska Agencja HTA zrzeszona w INAHTA (<i>The Belgian Health Care Knowledge Centre</i>)
LDL	Lipoproteiny niskiej gęstości (<i>Low density lipoproteins</i>)
Li	Lit

LN	Lek normotymiczny
MADRS	Skala oceny nasilenia objawów depresji (<i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Medium Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
Nb	Liczebność grupy badanej
ND	Nie dotyczy
NHS QIS	Szkocka Agencja HTA zrzeszona w INAHTA (<i>National Health Service Quality Improvement Scotland</i>)
NICE	Agencja HTA w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
Nk	Liczebność grupy kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
o.d.	Lek podawany raz na dobę (<i>Omni die</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OLN	Olanzapina
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej

PANSS	Skala oceny nasilenia objawów schizofrenii (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPS	Pensylwańskie Towarzystwo Psychiatryczne (<i>Pennsylvania Psychiatric Society</i>)
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QTP	Kwetiapina
RCP	Królewskie Kolegium Psychiatryczne (Wielka Brytania) (<i>The Royal College of Psychiatrist</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SAE(s)	Ciężkie działanie (działania) niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)
SAS	Skala oceny stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących neuroleptyki (<i>Simpson Angus-Scale</i>)
SBU	Szwedzka Agencja HTA zrzeszona w INAHTA (<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
TG	Trójglicerydy
TR	Powiązane z leczeniem (działanie niepożądane) (<i>Treatment Related</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (<i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Norm</i>)

URPLWMIpB Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VP Walproinian

WMD Średnia ważona różnica
(*Weighted Mean Difference*)

WPA Międzynarodowe Towarzystwo Psychiatryczne
(*World Psychiatric Association*)

YMRS Skala oceny nasilenia objawów manii
(*Young Mania Rating Scale*)

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej była ocena asenapiny (ASN) stosowanej w terapii dodanej do leku normotymicznego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u pacjentów dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub nietolerancja leczenia.
- Metodyka** Analiza efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, INAHTA i in.), celem identyfikacji badań randomizowanych obejmujących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami manii w przebiegu ChAD typu I, w których ASN porównywano względem placebo, olanzapiny (OLN), aripiprazolu (ARP) lub kwetiapiny (QTP). Poszukiwano badań oceniających powyższe leki w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN), czyli litem (Li), walproinianem (VP) lub karbamazepiną (CRB). Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Z uwagi na małą liczbę badań klinicznych przeprowadzonych w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zastosowano szersze kryteria włączenia, uwzględniając wszystkich pacjentów z epizodem manii w przebiegu ChAD (bez względu na historię leczenia).
- Badania włączone do analizy** W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3000 publikacji. Na podstawie analizy abstraktów i tytułów do dalszej weryfikacji zakwalifikowano 106 prac. Po analizie pełnych tekstów wyodrębniono 7 badań RCT (10 publikacji), w których przedstawiono wyniki porównań:
- LN + ASN vs LN + PLC (1 RCT),
 - LN + OLN vs LN + PLC (3 RCT),
 - LN + ARP vs LN + PLC (1 RCT),
 - LN + QTP vs LN + PLC (2 RCT).
- Ponadto, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono również 2 badania RCT oraz 2 prace stanowiące ich przedłużenia, oceniające monoterapię ASN. We wszystkich 7 badaniach uwzględnionych w głównej części analizy klinicznej populację stanowili dorośli pacjenci doświadczający umiarkowanych i ciężkich epizodów manii lub mieszanych w przebiegu ChAD typu I, przy czym w badaniach dla ASN, ARP oraz w 1 z 3 prac dla OLN uczestniczyli pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie LN, natomiast w pozostałych badaniach wcześniejsze stosowanie leków przeciwmaniakalnych nie było wymagane. Okres leczenia w badaniach wynosił 3, 6 i 12 tyg., a w 1 RCT porównującym LN + ASN vs LN + PLC przedstawiono również wyniki po dodatkowych 40 tyg. leczenia (łącznie okres obserwacji wynosił 52 tyg.). Badania charakteryzowały się średnią lub wysoką

jakością metodologiczną (3–4/5 pkt. w skali Jadad).

**Wyniki
porównania
LN + ASN vs
LN + PLC**

Wykazano istotną statystycznie przewagę **ASN** nad **PLC** w terapii złożonej z lekiem normotymicznym (LN) po 12 tygodniach odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR = 1,75 [1,11; 2,74]),
- odsetka pacjentów z remisją choroby (OR = 1,77 [1,12; 2,81]),
- nasilenia objawów manii mierzonej w skali YMRS (MD = -2,96 [-5,49; -0,43]) oraz w skali CGI-BP-S w domenie mania (MD = -0,50 [-0,82; -0,18]),
- ogólnego nasilenia choroby w skali CGI-BP-S (MD = -0,35 [-0,66; -0,05]),
- poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w komponencie psychicznym po 3 tyg. (MD = 5,22 [1,55; 8,88]), przy jednoczesnym pogorszeniu w komponencie fizycznym (OR = -2,52 [-4,91; -0,13]).

ASN w porównaniu z **PLC** powoduje istotny statystycznie wzrost:

- odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi powiązanymi z leczeniem (OR = 1,68 [1,08; 2,61]),
- odsetka pacjentów ze wzrostem masy ciała (OR = 8,80 [1,09; 71,19]),
- odsetka pacjentów ze wzrostem masy ciała o $\geq 7\%$ (OR = 4,26 [1,96; 9,27]),
- średniej masy ciała (MD = 1,60 kg [0,85; 2,35]).

Dodanie ASN do LN przyczynia się również do istotnego wzrostu odsetka pacjentów, u których wystąpiły: uspokojenie polekowe, senność, hipestezja w obrębie jamy ustnej, jednocześnie przyczyniając się do wzrostu poziomu glukozy na czczo, spadku poziomu trójglicerydów na czczo oraz zmniejszenia odsetka pacjentów raportujących biegunkę.

**Wyniki
porównania
LN + OLN vs
LN + PLC**

Wykazano istotną statystycznie przewagę **OLN** nad **PLC** w terapii złożonej z Li lub VP po 6 tyg. leczenia odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR = 2,59 [1,63; 4,13]),
- odsetka pacjentów z remisją choroby (OR = 1,91 [1,16; 3,17]),
- nasilenia manii mierzonej w skali YMRS (WMD = -3,83 [-5,32; -2,33]) oraz w skali CGI-BP-S w domenie mania (MD = -0,32 [-0,62; -0,02]),
- nasilenia depresji mierzonej w skali CGI-BP-S w domenie depresja (MD = -0,62 [-0,94; -0,30]) oraz w skali HAMD-21 (WMD = -3,91 [-5,18; -2,64]),
- ogólnego nasilenia choroby w skali CGI-BP-S (MD = -0,31 [-0,60; -0,02]).

Ponadto dodanie **OLN** do **LN** powoduje istotny statystycznie:

- wzrost masy ciała w terapii z Li lub VP (OR = 4,75 [2,18; 10,32]),
- wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ w terapii złożonej z CRB (OR = 9,28 [2,00; 43,01]),
- wzrost średniej masy ciała w terapii złożonej z Li lub VP (MD = 2,85 kg [2,24; 3,46]), a także z CRB (MD = 2,60 kg [1,56; 3,64]).

Podczas stosowania OLN w terapii złożonej z Li lub VP zaobserwowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiły: drżenie mięśniowe, podwyższony poziom prolaktyny, senność, suchość w ustach, zaburzenia mowy, zawroty głowy, zwiększenie apetytu. Natomiast dodanie OLN do CRB powoduje wzrost odsetka pacjentów z podwyższonym poziomem trójglicerydów oraz

zmniejszenie odsetka chorych z zaparciami.

<p>Wyniki porównania LN + ARP vs LN + PLC</p>	<p>Wykazano istotną statystycznie przewagę ARP nad PLC w terapii złożonej z LN po <u>6 tyg. leczenia</u> odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR = 1,79 [1,17; 2,75]), • odsetka pacjentów z remisją choroby (OR = 1,88 [1,22; 2,90]), • nasilenia manii mierzonej w skali YMRS (MD = -2,60 [-4,24; -0,96]) oraz w skali CGI-BP-S w domenie mania (MD = -0,30 [-0,56; -0,04]), • ogólnego nasilenia choroby w skali CGI-BP-S (OR = -0,30 [-0,56; -0,04]), • odsetka pacjentów z depresją wg definicji MADRS (OR = 0,41 [0,21; 0,79]). <p>Ponadto ARP w porównaniu z PLC w terapii skojarzonej z LN powoduje istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów z objawami pozapiramidowymi (OR = 2,43 [1,38; 4,28]) oraz odsetka pacjentów z akatyzią (OR = 4,01 [1,76; 9,15]), a także wzrost nasilenia akatyzi w skali BARS (MD = 0,19 [0,02; 0,36]) oraz wzrost nasilenia objawów pozapiramidowych wg skali SAS (MD = 0,66 [0,16; 1,16]).</p>
<p>Wyniki porównania LN + QTP vs LN + PLC</p>	<p>Wykazano istotną statystycznie przewagę QTP nad PLC w terapii złożonej z LN po <u>3 tygodniach</u> leczenia odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR = 1,74 [1,15; 2,62]), • odsetka pacjentów z remisją choroby (OR = 1,90 [1,25; 2,90]), • nasilenia manii w skali YMRS (WMD = -3,01 [-5,44; -0,59]), • ogólnego nasilenia choroby w skali CGI-BP-S (WMD = -0,42 [-0,68; -0,15]). <p>Ponadto wykazano, że QTP w terapii skojarzonej z LN przyczynia się do znamienego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów ze wzrostem masy ciała o $\geq 7\%$ po 6 tyg. (OR = 3,59 [1,46; 8,83]), jak również powoduje wzrost średniej masy ciała po 3 tyg. (MD = 1,24 kg [0,42; 2,06]).</p> <p>Stosowanie terapii QTP w skojarzeniu z LN w porównaniu z PLC przyczynia się ponadto do wzrostu odsetka chorych, u których wystąpiły: astenia, hipotonia ortostatyczna, senność oraz suchość w ustach.</p>
<p>Wyniki porównania ASN względem innych terapii</p>	<p>Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio stosowanie ASN w terapii złożonej z LN względem pozostałych terapii (tj. OLN, ARP, QTP). Z uwagi na brak jednorodności w zakresie długości okresu interwencji, rodzaju stosowanego leku normotymicznego oraz wyników uzyskiwanych w grupach kontrolnych poszczególnych badań, ograniczono się do zestawienia wyników dla ASN oraz komparatorów. Porównanie wyników badań dla wszystkich interwencji wykazało, że dodanie do LN zarówno ASN, jak i OLN, ARP czy QTP wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, • odsetka pacjentów z remisją choroby, • nasilenia manii mierzonej w skali YMRS. <p>Stosowanie ASN, OLN i QTP wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów, u których wystąpiły objawy metaboliczne (w tym wzrost masy ciała), czego nie obserwowano w przypadku terapii ARP. Natomiast terapia ARP, podobnie jak</p>

OLN, powodowała istotny statystycznie wzrost szansy wystąpienia objawów pozapiramidowych. Dodanie OLN do stabilizatora nastroju związane było także ze wzrostem poziomu prolaktyny.

Wyniki badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

Wyniki badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykazały, że **ASN** stosowana w monoterapii w porównaniu z **PLC** powoduje istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów doświadczających:

- działań niepożądanych ogółem (OR = 2,08 [1,45; 2,99]), jak również powiązanych z leczeniem (OR = 2,96 [2,07; 4,24]),
- objawów pozapiramidowych ogółem (OR = 3,13 [1,29; 7,60]),
- wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ (OR = 9,70 [1,85; 50,81]).

Stosowaniu ASN towarzyszy ponadto wzrost średniej masy ciała (WMD = 1,06 kg [0,66; 1,47]) oraz średniego poziomu prolaktyny (MD = 7,60 ng/mL [1,39; 13,81]), a także wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzano wzrost poziomu glukozy, uspokojenie polekowe, senność, zawroty głowy, zmęczenie oraz hipestezję w obrębie jamy ustnej.

Porównanie monoterapii **ASN** względem **OLN** wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ASN w odniesieniu do odsetka pacjentów ze wzrostem masy ciała o $\geq 7\%$ zarówno po 3 tyg. (OR = 0,37 [0,23; 0,61]), jak i po 12 (OR = 0,53 [0,33; 0,84]), czy 52 tyg. (OR = 0,53 [0,29; 0,95]). Ponadto stosowanie ASN w porównaniu z OLN przyczynia się do istotnie statystycznie mniejszego przyrostu obwodu talii (po 3, 12 i 52 tyg.), poziomu cholesterolu (po 3 i 12 tyg.) oraz poziomu trójglicerydów (po 3 i 12 tyg.).

Wnioski

Dodanie ASN, jak również OLN, ARP i QTP do terapii litem lub walproinianem prowadzi do redukcji objawów manii w przebiegu ChAD typu I. Oceniane interwencje nie powodują nasilenia objawów depresji. ASN stosowana w skojarzeniu z LN nie zwiększała częstości wystąpienia, ani nasilenia objawów pozapiramidowych, co obserwowano w przypadku dodania ARP lub OLN do stabilizatorów nastroju. Nie zaobserwowano także, aby skojarzone stosowanie ASN z Li lub VP powodowało istotny statystycznie wzrost poziomu prolaktyny, który obserwowany był po dodaniu OLN do ww. leków normotymicznych.

Dodanie ASN, jak również OLN i QTP do LN przyczynia się do istotnego klinicznie wzrostu masy ciała. OLN powoduje ponadto wzrost apetytu i wzrost poziomu trójglicerydów.

ASN dodana do LN zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych powiązanych z leczeniem, uspokojenia polekowego, senności oraz hipestezji w obrębie jamy ustnej, zmniejsza natomiast ryzyko biegunki. Stosowanie OLN w terapii złożonej przyczynia się natomiast do wystąpienia senności, zaburzeń mowy oraz suchości w ustach. QTP nasila senność, ryzyko hipotonii ortostatycznej, astenii i suchości w ustach.

Dostępne dane nie pozwalają na porównanie poszczególnych terapii złożonych względem siebie.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa asenapiny (produkt leczniczy Sycrest®) stosowanej w terapii złożonej z lekiem normotymicznym (LN) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u osób dorosłych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz punkty końcowe):

Populacja:

- pacjenci dorośli z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub nietolerancja leczenia.

Interwencja:

- asenapina (ASN) w terapii skojarzonej ze LN, w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę.

Komparatory:

- placebo (PLC),
- olanzapina (OLN),
- aripiprazol (ARP),
- kwetiapina (QTP).

Stosowane w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju.

Punkty końcowe:

- **dotyczące skuteczności:**
 - odpowiedź na leczenie,
 - remisja choroby,
 - ocena nasilenia manii (skala YMRS, CGI-BP-S),
 - ocena nasilenia objawów depresji (skala MADRS, HAMD-21, CGI-BP-S),
 - ocena ogólnego przebiegu choroby (skala CGI-BP-S),
- **dotyczące profilu bezpieczeństwa:**
 - działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia),
 - ciężkie działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia),

- zmiana masy ciała,
- wpływ terapii na objawy pozapiramidowe (skala SAS, BARS, AIMS),
- wpływ terapii na wyniki laboratoryjne (m.in.: glukozy, cholesterolu, TG, HDL, LDL, prolaktyny, ALT, AST),
- utrata z badania.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Choroba afektywna dwubiegunowa to zaburzenie polegające na cyklicznych zmianach nastroju ze stanów skrajnie pobudzonych do stanów depresyjnych, z występującymi pomiędzy nimi okresami remisji. Cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej, odróżniającą ją od choroby afektywnej jednobiegunowej, jest występowanie epizodów manii lub hipomanii. [2]

2.2. Epidemiologia

Choroba afektywna dwubiegunowa jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Badania epidemiologiczne wskazują, że w ciągu życia ChAD typu I rozwija się u 1% populacji, z porównywalną częstością u kobiet i u mężczyzn. [2] Przegląd badań epidemiologicznych pochodzących z krajów pozaeuropejskich wskazuje, że rozpowszechnienie ChAD waha się od 0,3% do 1,5%. [3] Z kolei w badaniach obejmujących populację europejską częstość schorzenia mieściła się w granicach od 0,1% do 2,4%. [4–7] Rozpowszechnienie ChAD typu I w Europie waha się natomiast od 0,3% do 1%.

Odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące populacji polskiej były ubogie. Zgodnie z rejestrem Instytutu Psychiatrii i Neurologii [8] w 2009 roku w poradniach zdrowia psychicznego oraz w psychiatrycznych oddziałach całodobowych z powodu epizodów afektywnych, depresji nawracających i zaburzeń dwubiegunowych oraz innych afektywnych zaburzeń nastroju leczono w Polsce 268 254 osoby; tj. 703,1 osoby na 100 000 ludności (Tabela 1).

W badaniu Rybakowski 2004 [9] określono częstość występowania ChAD typu I wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi leczonych przez polskich psychiatrów w warunkach ambulatoryjnych. Wyniosła ona ogółem 20,2% i dotyczyła większego odsetka mężczyzn niż kobiet (27,4% vs 17,6%; Tabela 2) oraz nieco częściej chorych w wieku 18-49 niż 50-65 lat (21,9% vs 18,1%).

Na podstawie odnalezionych danych, przyjmując takie samo spektrum i rozpowszechnienie jednostek chorobowych u chorych leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych, należałoby przyjąć, że rozpowszechnienie ChAD typu I w 2009 roku wynosiło w Polsce około 142 osoby na 100 000 ludności.

Tabela 1.
Leczeni ogółem w 2009 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań [8]

Rozpoznanie	Kod (ICD-10)	Poradnie zdrowia psychicznego		Psychiatryczne oddziały całodobowe	
		Liczyby bezwzględne	Na 100 000 ludności	Liczyby bezwzględne	Na 100 000 ludności
Epizody afektywne	F30, F32	100813	264,2	5552	14,6
Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe	F31, F33	108173	283,5	11201	29,4
Inne zaburzenia nastroju / afektywne	F34-F39	41355	108,4	1160	3
Razem	F30-F39	250341	656,1	17913	47,0

Tabela 2.
Liczba chorych w poszczególnych kategoriach diagnostycznych na podst. Rybakowski 2004 [9]

Jednostka chorobowa	Mężczyźni (N=237)		Kobiety (N=643)		Ogółem (N=880)	
	n	%	n	%	n	%
ChAD I	65	27,4%	113	17,6%	178	20,2%
ChAD II	51	21,5%	204	31,7%	255	29,0%
Spektrum ChAD	34	14,3%	74	11,2%	106	12,0%
CHAJ	87	36,7%	254	39,5%	341	38,8%

Spektrum ChAD – na podstawie wg zmodyfikowanego kwestionariusz Ghaemi i wsp. [10] lub/i kryteriów Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju [11].

2.3. Kryteria diagnostyczne

Diagnoza ChAD w początkowych etapach choroby, szczególnie po pierwszym epizodzie, jest obarczona dużą niepewnością. Często również współwystępują inne zaburzenia, takie jak stany lękowe, dysfunkcje związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, czy też zaburzenia osobowości.

Kryteria diagnostyczne ChAD określono zarówno w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), jak również w klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV). [2] Z uwagi na różnice pomiędzy oboma systemami klasyfikacji, poniżej zaprezentowano każdy z nich oddzielnie.

2.3.1. DSM-IV

Według kryteriów DSM-IV wśród zaburzeń dwubiegunowych wyróżnia się typ I, typ II oraz cyklotymię.

Rozpoznanie ChAD typu I wymaga wystąpienia przynajmniej jednego epizodu manii lub stanu mieszanego. Pacjenci z tym zaburzeniem często doświadczają również jednego lub więcej epizodów depresji, jednak nie jest to warunek konieczny do postawienia diagnozy. Dotkliwość epizodów może

być klasyfikowana jako łagodna, umiarkowana, poważna bez objawów psychotycznych, poważna z objawami psychotycznymi, w częściowej remisji, w pełnej remisji, z cechami katatonii. Wyróżnia się również postać poporodową ChAD.

Rozpoznanie ChAD typu II wymaga doświadczenia przynajmniej jednego epizodu poważnej depresji i przynajmniej jednego hipomanii. Pojawienie się epizodu manii wyklucza diagnozę tego typu choroby. Pozostałe charakterystyki są identyczne jak dla typu I.

Cyklotymia opisuje chroniczne zaburzenia nastrojów, uwzględniające zarówno okresy depresji, jak i hipomanii. Epizody depresji pod względem ciężkości oraz czasu trwania nie mogą spełniać kryteriów epizodu dużej depresji. Objawy hipomanii mogą się w pełni manifestować. Zmiany nastroju powinny trwać minimum 2 lata (lub co najmniej 1 rok w przypadku dzieci i młodzieży) oraz muszą być źródłem znacznego upośledzenia funkcjonowania. [2, 12]

2.3.2. ICD-10

Choroba afektywna dwubiegunowa według klasyfikacji ICD-10 (F-31.0-31.9) charakteryzuje się wystąpieniem dwóch lub większej liczby epizodów, podczas których nastroj i poziom aktywności pacjenta są znacznie zmienione, a jeden z tych epizodów musi odpowiadać manii lub hipomanii. Pojedynczy epizod manii nie jest wystarczający do rozpoznania choroby. Warunkiem koniecznym jest pojawienie się u pacjenta innego epizodu związanego ze zmianami nastroju. Epizody mogą przybierać formę hipomanii, manii bez objawów psychotycznych, manii z objawami psychotycznymi, łagodnej lub umiarkowanej depresji, poważnej depresji bez objawów psychotycznych, poważnej depresji z objawami psychotycznymi lub stanów mieszanych. Kryteria ICD-10 nie rozróżniają typu II jako osobnej jednostki chorobowej. [2, 13] Cyklotymia (F-34) jest opisywana jako osobne zaburzenie dotyczące nastroju. [13]

2.4. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza ChAD nie została do końca poznana. W jej wyjaśnieniu stosuje się model biopsychosocjalny [14], zgodnie z którym podłoże ChAD ma charakter wieloczynnikowy, a w jej genezie należy wziąć pod uwagę:

- czynniki psychiczne i uwarunkowania psychologiczne (zaburzenia nastroju, silne przeżycia emocjonalne),
- czynniki biologiczne (urazy okołoporodowe, powikłania wewnątrzmaciczne),
- czynniki środowiskowe,
- zaburzenia neuroendokryne (dysregulacja funkcji neurotransmiterów takich jak dopamina, serotonina oraz adrenalina, zaburzenia w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego),
- zaburzenia endokrynologiczne (choroby tarczycy),
- hipotezę neurotransmitterową (*second-transmitter hypothesis*),

- rytm biologiczny (pora roku, pora dnia),
- czynniki genetyczne (powtórzenia sekwencji trójnukleotydowych, częstsze występowanie wśród bliźniąt monozygotycznych, 10–15% występowania wśród krewnych pierwszego stopnia). [14, 15]

2.5. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej

Objawy choroby są zależne od epizodu, w trakcie którego znajduje się chory. Często pacjenci nadużywają alkoholu lub innych substancji, co prowadzi do pogłębienia objawów i dodatkowo zwiększa ryzyko samobójstwa.

2.5.1. Depresja

Charakterystyczną cechą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest występowanie epizodów manii, jednak badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że częściej obserwuje się epizody depresji, których łączny czas trwania jest 3-krotnie dłuższy niż czas trwania epizodów manii. [16] Szacuje się, że chorzy z ChAD od 32% do ponad 50% czasu spędzają w okresach depresji. [17, 18]

Objawy depresji związanej z zaburzeniem dwubiegunowym są podobne do depresji jednobiegunowej, i charakteryzują się:

- codziennym obniżonym, depresyjnym nastrojem,
- problemami z koncentracją, zapamiętywaniem i podejmowaniem decyzji,
- zaburzeniami apetytu (utrata lub nadmierny apetyt) związanymi ze zmianami wagi ciała,
- zmęczeniem i brakiem energii,
- poczuciem beznadziejności, winy, braku wartości,
- utratą pewności siebie,
- myślami o śmierci, a także myślami i próbami samobójczymi,
- zaburzeniami snu (trudności z zasypianiem lub nadmierna senność),
- odsunięciem się od przyjaciół i zaprzestaniem wykonywania lubianych czynności,
- niemożnością odczuwania przyjemności,
- spowolnieniem psychomotorycznym. [2]

Wydaje się jednak, że w przypadku depresji związanej z ChAD częściej niż w postaci jednobiegunowej występuje spowolnienie psychomotoryczne, cechy melancholijne (poczucie braku wartości i znaczącej anhedonii) i depresji atypowej (np. hiperosmnia i przybieranie na wadze), a także cechy psychotyczne (szczególnie u młodych ludzi). W depresji związanej z tym zaburzeniem często występują również objawy depresyjne chroniczne o małym stopniu nasilenia. [2]

2.5.2. Mania

Epizody manii występują rzadziej niż stany depresji, jednak związane z nimi ekstremalne zachowania mogą być niebezpieczne zarówno dla chorych, jak i otoczenia. Dlatego też pacjenci w takim stanie często wymagają hospitalizacji dla bezpieczeństwa własnego i innych. Chorzy podczas epizodu manii wykazują ekspansywny, bardzo silny afekt, zazwyczaj euforyczny lub drażliwy. Obserwowane są wtedy:

- nadmierna, rozdmuchana pewność siebie,
- odhamowanie, np. zbyt szczere, krnąbrne czy poufale zachowanie,
- gadatliwość, często podniesiony głos i bardzo szybkie mówienie, co w połączeniu z goniwą myśli może prowadzić do niespójności i niezrozumiałości mowy,
- zwiększona produktywność i kreatywność, jednak w miarę rozwoju epizodu niepokój, łatwe rozpraszanie się oraz brak możliwości koncentracji uniemożliwiają realizację zadań,
- zmniejszona potrzeba snu; brak zmęczenia mimo małej ilości lub braku snu, co może prowadzić do wyczerpania organizmu,
- nadaktywność – trudności z siedzeniem / stanem w miejscu, wiercenie się, nadmierna gestykulacja,
- zwiększony apetyt,
- zaburzona samokontrola i ocena sytuacji, co może skutkować ryzykownymi zachowaniami,
- zwiększenie libido,
- w ostrych przypadkach możliwe objawy psychotyczne, takie jak urojenia i zgodne z nastrojem halucynacje lub też urojenia prześladowcze, zazwyczaj zgodne z tematem przewodnim – takim jak przekonanie, że inni próbują pokrzyżować plany chorego lub zabrać mu jego „moc”,
- utrata zdrowego rozsądku – chorzy nie uważają się za chorych, dlatego też próby leczenia są przez nich uważane za sposoby zepsucia im reputacji lub też zabrania im ich „siły”.

Wszystkie opisane dla manii symptomy, oprócz objawów psychotycznych, występują też w hipomanii, jednak ich nasilenie jest wówczas mniejsze. [2]

2.5.3. Stany mieszane

Stany mieszane charakteryzują się jednoczesnym, pełnym spełnianiem kryteriów zarówno epizodu manii, jak i depresji – codziennie przez przynajmniej tydzień (wg. American Psychiatric Association). Kombinacja chorobliwie depresyjnego nastroju z nadaktywnością i goniwą myśli sprawia, że stany mieszane są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów. [2]

2.5.4. Częstość występowania epizodów

Nie ma kryteriów określających częstość występowania epizodów depresji i manii. Epizody mogą występować z różną częstotliwością i być przedzielone okresami pełnej lub tylko częściowej remisji.

Część pacjentów cierpi na chorobę afektywną typu *rapid-cycling*, polegającą na częstym (≥ 4 epizody/rok) występowaniu epizodów depresji, manii, hipomanii lub epizodów mieszanych. Wyróżnia się nawet warianty *ultra-rapid* i *ultra-ultra-rapid* (ultradian), gdzie zmiany nastroju pojawiają się w przeciągu tygodni, a nawet w ciągu dnia. Pacjenci z chorobą typu *rapid-cycling* wydają się być bardziej oporni na leczenie, intensywniej odczuwają depresję i częściej nadużywają substancji psychoaktywnych. [2]

2.6. Choroby o podobnych objawach

Zarówno stany depresyjne, jak i maniakalne mogą występować w przebiegu innych schorzeń, niezależnie od choroby afektywnej dwubiegunowej. Depresja może występować również w formie jednobiegunowej, a stany maniakalne mogą być związane z cyklotymią, nadużywaniem narkotyków (np. kokaina, amfetamina), czy też przyjmowaniem leków (np. kortykosteroidy w wysokich dawkach, L-Dopa, stymulanty). Objawy manii mogą być również skutkiem patologicznych zmian w mózgu lub syndromów metabolicznych, takich jak hipertyroidizm czy choroba Cushinga. Mania w stanach ostrych może również przypominać schizofrenię lub zaburzenie schizoafektywne. [2]

2.6.1. Metody oceny nasilenia objawów

Oceny stanu klinicznego pacjentów dokonuje się przy użyciu kilku skal, które zaprezentowano poniżej.

1. **Young Mania Rating Scale (YMRS)** to jedna z najczęściej wykorzystywanych skal do oceny objawów manii. Składa się z formularza wypełnianego przez pacjenta (APD; Aneks), dotyczącego jego stanu w ostatnich 48 godzinach przed badaniem, oraz obserwacji lekarza. Celem jest ocena ciężkości danego przypadku przy uwzględnieniu każdego z 11 aspektów. Drażliwość, mowa, treść myśli oraz zachowania destrukcyjne lub agresywne są oceniane w skali 8-punktowej (0-8 punktów), natomiast podniesiony nastrój, zwiększona aktywność ruchowa i energia, pobudzenie seksualne, sen, zaburzenia językowe i myślowe, wygląd oraz zdrowy rozsądek są oceniane w skali 4-punktowej (0-4 punktów). Zakres skali wynosi 0-60 punktów, a wysokość oceny jest proporcjonalna do ciężkości epizodu manii. [19]
2. **Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP)** to zmodyfikowana wersja standaryzowanej skali Clinical Global Impressions Scale (CGI), której formularz zamieszczono w APD w Aneksie. Służy ona do oceny ciężkości przebiegu epizodów depresyjnych i maniakalnych w ChAD, a także do szacowania okresu leczenia przedłużonego, zmian ciężkości choroby w czasie oraz skuteczności leczenia. [20] Skala CGI jest to 3-stopniowa skala oceniająca odpowiedź na leczenie u pacjentów psychiatrycznych. Uwzględnia ona ciężkość choroby, ogólną poprawę oraz indeks terapeutyczny. Ciężkość choroby oceniana jest w zakresie od 1 (bez zaburzeń) do 7 punktów (ciężko chory), ogólna poprawa również oceniana jest w zakresie od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 punktów (bardzo duże pogorszenie), natomiast indeksowi terapeutycznemu przypisuje się wartości od 1 (brak efektu) do 4 punktów (przeważa efekt terapeutyczny). Ocena stanu pacjenta za pomocą tej skali jest wykonywana przed rozpoczęciem leczenia i wielokrotnie

powtarzana w jego trakcie. Wymaga znajomości stanu klinicznego chorego przed wdrożeniem terapii, ponieważ wynik uzyskiwany przy zastosowaniu skali opiera się na porównaniu jego stanu w momencie oceny do stanu sprzed leczenia. [21]

3. **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** to powszechnie wykorzystywana skala do oceny nasilenia objawów depresji. Uwzględnia 10 kategorii: smutek obserwowany przez badającego, skargi na smutek, poczucie napięcia wewnętrznego, skrócenie snu, zmniejszenie apetytu, trudności w koncentracji uwagi, zmęczenie, męczliwość, niemożność przeżywania uczuć, pesymistyczne myśli, myśli samobójcze. Może być stosowana do ponownej oceny chorego w dowolnym czasie. Każda cecha w zależności od nasilenia przyjmuje wartość od 0 (bez zaburzeń depresyjnych) do 6 punktów (bardzo ciężka depresja). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby. [22] Formularz skali MADRS zamieszczony został w APD w Aneksie.

W celu oceny występowania objawów psychotycznych u pacjentów cierpiących na ChAD wykorzystuje się **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**, która jest skalą stosowaną także do badań nad schizofrenią. Jest ona podzielona na 3 składowe, uwzględniające:

- ocenę nasilenia objawów pozytywnych (urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość),
- ocenę nasilenia objawów negatywnych (stępienie afektywne, wycofanie emocjonalne, zubożenie kontaktu, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i płynności konwersacji, stereotypowe myślenie),
- ocenę nasilenia ogólnych objawów psychopatologicznych (troska o zdrowie, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresyjność, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia, dezorganizacja, zubożenie uwagi, brak zdolności osądu i wglądu (w sytuacji), zaburzenie woli, osłabienie kontroli impulsów, zaabsorbowanie wewnętrzne, aktywne unikanie kontaktów społecznych).

Każdy z objawów ocenia się w skali od 1 (brak objawów) do 7 punktów (ekstremalne nasilenie). Wynik w skali PANSS może przyjmować wartości od 30 do 210 punktów. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby. Zmiana o co najmniej 20% w tej skali uznawana jest za klinicznie istotną poprawę. [23]

2.7. Schorzenia współistniejące

Wśród pacjentów z ChAD częściej niż w populacji ogólnej występują choroby współistniejące zarówno o charakterze psychiatrycznym, jak również somatyczne.

Do najczęściej występujących zaburzeń psychiatrycznych należą stany lękowe oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych – każde z nich występuje u 30–50% pacjentów z ChAD. [2] Ponadto w badaniu obejmującym 288 chorych z ChAD zaobserwowano, że u 65% z nich przynajmniej raz w życiu występowało schorzenie należące do tzw. grupy schorzeń osi I (stany lękowe, uzależnienie od substancji aktywnych, zaburzenia apetytu). [24]

W populacji obciążonej ChAD wyższe jest również ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia, niedoczynności tarczycy, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz zapaleń wątroby. Ponadto osoby z ChAD częściej prowadzą niezdrowy tryb życia, obejmujący palenie papierosów, nieprawidłową dietę oraz brak aktywności fizycznej. Wszystkie te czynniki związane są z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Częstość występowania schorzeń współistniejących w populacji chorych z ChAD ilustrują Tabela 3 oraz Tabela 4.

Tabela 3.
Częstość występowania współistniejących schorzeń psychiatrycznych w populacji chorych z ChAD

Typ powikłania	Populacja badana	Populacja odniesienia	Częstość w populacji badanej	Częstość w populacji odniesienia	Ref.
Stany lękowe	ChAD	z wykluczeniem ChAD i depresji jednobiegunowej	20,8%	0,8%	[25]
	ChAD typu I	brak	42%	n.d.	[24]
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	ChAD	Pacjenci ze schorzeniami osi I	21,0%	5,9%	[26]
Schorzenia osi I inne niż ChAD	ChAD typu I	brak	67%	n.d.	[24]
Uzależnienia od substancji psychoaktywnych	chorzy psychicznie	Populacja ogólna	29%	22,5%	[27]
	ChAD typu I	brak	45%	n.d.	[24]
Uzależnienia od alkoholu	chorzy psychicznie	Populacja ogólna	22%	13,5%	[27]
	ChAD typu I	brak	36%	n.d.	[24]
Uzależnienia od narkotyków	chorzy psychicznie	Populacja ogólna	15%	6,1%	[27]
Zaburzenia odżywiania	ChAD typu I	brak	5%	n.d.	[24]

Tabela 4.
Częstość występowania współistniejących schorzeń somatycznych w populacji chorych z ChAD

Typ powikłania	Populacja badana	Populacja odniesienia	Częstość w populacji badanej	Częstość w populacji odniesienia	Ref.
Choroby sercowo-naczyniowe	ChAD	brak	48,6%	n.d.	[28]
Cukrzyca typu I	ChAD	brak	1,7%	n.d.	[28]
Cukrzyca typu II	ChAD	brak	8,3%	n.d.	[28]
	ChAD typu I	Odpowiadająca grupa z populacji Stanów Zjednoczonych	26%	13%	[29]
Otyłość (BMI > 30)	Pacjenci z zaburzeniami nastroju (ChAD i depresja)	Populacja Kanady	19%	15%	[30]
Nadciśnienie	ChAD	brak	32,5%	n.d.	[28]
Niedoczynność tarczycy	ChAD	brak	1,7%	n.d.	[28]
Zaburzenia gospodarki lipidowej	ChAD	brak	28,9%	n.d.	[28]
Zapalenie wątroby	ChAD	brak	21,0%	n.d.	[28]

U pacjentów dotkniętych ChAD częściej występują także próby samobójcze, w tym również zakończone zgonem. Stanowią one, oprócz schorzeń współistniejących oraz niezdrowego trybu życia, przyczynę zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych w porównaniu z populacją ogólną. Najczęstsze przyczyny zgonów w populacji chorych z ChAD przedstawiają Tabela 5 oraz Tabela 6.

Tabela 5.
Standaryzowane współczynniki śmiertelności w populacji ChAD w odniesieniu do populacji ogólnej

Przyczyny zgonów	Płeć	Standaryzowany współczynnik śmiertelności	Źródło danych
Śmiertelność całkowita	Mężczyźni	2–2,5	[31, 32]
	Kobiety	2,7–3	
Sercowo-naczyniowe	Mężczyźni	1,9	[31]
	Kobiety	2,6	
	Ogółem	1,5–1,8	[32, 33]
Choroby układu oddechowego	Mężczyźni	3,1	[31]
	Kobiety	3,2	
	Ogółem	3–7	
Samobójstwa	Mężczyźni	15,0	[31]
	Kobiety	22,4	
	Ogółem	10–18	
Nowotwory	Mężczyźni	1,1	[31]
	Kobiety	1,2	

Tabela 6.
Standaryzowane współczynniki śmiertelności całkowitej w populacji ChAD w podziale na grupy wiekowe w odniesieniu do populacji ogólnej bez hospitalizacji psychiatrycznej w wywiadzie wg Laursen 2007 [34]

Wiek	Płeć	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
≤ 24 lata	Mężczyźni	5,4
	Kobiety	5,9
25–39 lat	Mężczyźni	3,6
	Kobiety	4,5
40–54 lata	Mężczyźni	3,2
	Kobiety	2,5
55–79 lat	Mężczyźni	1,7
	Kobiety	1,9
≥ 80 lat	Mężczyźni	1,4
	Kobiety	1,3

Wśród innych powikłań i konsekwencji ChAD znajdują się również zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, częstsza utrata pracy, niższy wskaźnik pozostawania w związku małżeńskim, brak poczucia satysfakcji oraz brak efektywnego wypoczynku. [14, 15] Należy również wziąć pod uwagę liczne działania niepożądane wynikające z długoterminowego stosowania leków. Do najważniejszych należą te związane z przewlekłym stosowaniem związków litu (zwiększone ryzyko chorób tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, występowanie efektu z odbicia, manifestującego się nasileniem objawów po nagłym odstawieniu leczenia), leków przeciwdrgawkowych (wzrost masy ciała, teratogenność) oraz neuroleptyków (wzrost wagi ciała, wzrost poziomu glukozy, cholesterolu i trójglicerydów). [2]

2.8. Przebieg i rokowanie

ChAD u większości pacjentów ma przebieg przewlekły, z nawrotami, których liczba wynosi średnio 10 w ciągu całego życia. Epizody manii i depresji często zlewają się ze sobą. Takie okresy są przedzielone fazami bezobjawowymi, po których następują kolejne epizody choroby. Długość poszczególnych epizodów pozostaje na ogół stała dla poszczególnych pacjentów. W porównaniu z innymi chorobami psychicznymi ryzyko nawrotu fazy objawowej jest wysokie i wynosi 50% w tym samym roku, 75% po 4 latach i 10% w każdym następnym roku. [2]

W populacji obciążonej ChAD ryzyko zgonu jest około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. [35] Wśród przyczyn zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych wymienia się schorzenia somatyczne (cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe), samobójstwa oraz konsekwencje uzależnienia od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych.

Rokowanie pogarszają: wczesny początek choroby, schorzenia współistniejące, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, objawy psychotyczne, nieskuteczne leczenie, brak pracy, płeć męska, przetrwałe objawy między epizodami ChAD, długotrwałe epizody ChAD. [15]

2.9. Postępowanie terapeutyczne

Leczenie ChAD, zgodnie z wytycznymi, uzależnione jest od stanu klinicznego pacjenta i obejmuje:

- leczenie ostrego epizodu manii lub epizodu mieszanego,
- leczenie ostrego epizodu depresji,
- zapobieganie kolejnym epizodom.

Leczenie ostrego epizodu manii

W trakcie epizodu manii konieczne jest odstawienie leków przeciwdepresyjnych oraz prowadzenie właściwego postępowania farmakologicznego, w ramach którego stosuje się leki przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny, sole litu, kwas walproinowy oraz karbamazepinę. W ciężkich epizodach manii należy stosować leki przeciwpsychotyczne lub kwas walproinowy ze względu na ich szybki początek działania, natomiast w stanach znacznego pobudzenia, wymagających leczenia bez zgody pacjenta, zaleca się parenteralne podawanie leków przeciwpsychotycznych lub benzodiazepin. W łagodnych epizodach manii oprócz leków przeciwpsychotycznych dopuszcza się również alternatywne stosowanie kwasu walproinowego, soli litu lub karbamazepiny. W pierwszej kolejności należy stosować atypowe leki przeciwpsychotyczne, ze względu na ich potwierdzoną skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa, szczególnie do działań motorycznych. U chorych z zaburzeniami snu zaleca się dodatkowo pochodne benzodiazepiny, takie jak klonazepam lub lorazepam. [36]

W przypadku gdy epizod manii wystąpi pomimo stosowania długotrwałej terapii podtrzymującej, należy zoptymalizować leczenie, zmodyfikować dawkowanie (ewentualnie zwiększając dawkę) oraz upewnić się czy pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich. Jeśli epizod manii pojawi się pomimo optymalnego leczenia podtrzymującego, należy zastosować terapię lekiem przeciwpsychotycznym skojarzonym z kwasem walproinowym lub solami litu, a w postaciach opornych na leczenie można rozważyć zastosowanie klozapiny lub elektrowstrząsów. [36]

Leczenie epizodu manii powinno być kontynuowane do czasu ustąpienia objawów, co zwykle trwa 3 miesiące. Należy stopniowo redukować dawkę, aż do całkowitego odstawienia terapii. W niektórych przypadkach leki wdrożone w fazie ostrej mogą być kontynuowane w ramach terapii długotrwałej, o ile taka jest planowana. [36]

Leczenie ostrych epizodów depresji

W leczeniu ostrego epizodu depresji zaleca się stosowanie kwetiapiny lub lamotryginy, a w ciężkich postaciach dodatkowo można rozważyć elektrowstrząsy. Można również rozważyć łączne stosowanie

leków przeciwdepresyjnych (preferowane inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) z lekami przeciwpsychotycznymi. Monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi nie jest zalecana ze względu na ryzyko wystąpienia objawów manii. [36]

Zapobieganie kolejnym epizodom (leczenie długotrwałe)

W przypadku wystąpienia ciężkiego epizodu można zastosować długotrwałe leczenie zapobiegające kolejnym epizodom. U pacjentów z dominującymi objawami manii stosuje się arypiprazol, kwetiapinę, walproinian lub olanazapinę. W przypadku dominujących objawów depresji w terapii długotrwałej można rozważyć stosowanie kwetiapiny lub lamotryginy. Przy nieskuteczności monoterapii należy rozważyć terapię drugiej linii (karbamazepina w przypadku dominujących objawów manii, sole litu w przypadku dominujących objawów depresji), a następnie terapię łączoną. [36]

3. OCENIANE INTERWENCJE

3.1. Atypowe leki przeciwpsychotyczne

3.1.1. Asenapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH05

Wskazania do stosowania

Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych. [37]

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie został w pełni poznany, jednak ich farmakologia receptorowa sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Efekty kliniczne asenapiny mogą wynikać również z oddziaływania na inne receptory, w tym: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α 2-adrenergiczne. [37]

Dawkowanie

Zalecaną dawką początkową w monoterapii jest 10 mg leku, podawane dwa razy na dobę. Dawkę można zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę po uprzednim dokonaniu oceny klinicznej. W przypadku leczenia skojarzonego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę można zwiększyć do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. [37]

Działania niepożądane:

- bardzo częste: niepokój, senność, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- częste: zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonia, akatyzyja, dyskineza, parkinsonizm, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipostezja w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni, zmęczenie,
- niezbyt częste: hiperglikemia, omdlenie, napad padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, upośledzenie wymowy, bradykardia zatokowa, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstępn QT na elektrokardiogramie, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze, opuchnięty

język, dysfagia, przeczulica języka, parestezje w jamie ustnej, zaburzenia czynności seksualnych, brak miesiączki,

- rzadkie: neutropenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia widzenia, zator płucny, utrudnienie połykania, rabdomioliza, ginekomastia, mlekotok. [37]

Ponadto po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano działania niepożądane takie jak: reakcje alergiczne, zespół niespokojnych nóg, nudności, zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenia, pęcherze, stan zapalny), zespół z odstawienia leku u noworodka. Nie da się jednak określić częstości występowania wymienionych działań niepożądanych, gdyż pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. [37]

Rejestracja

Lek został zarejestrowany w USA przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) 13 sierpnia 2009 roku pod nazwą Saphris (Merck Sharp & Dohme) oraz w Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) 1 września 2010 roku pod nazwą Sycrest (H. Lundbeck A/S). [37, 38]

Status refundacyjny

Asenapina obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych.

3.1.2. Olanzapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH03

Farmakodynamika

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, wykazującym szerokie powinowactwo do licznych układów receptorowych: serotoninowych (5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5HT₆), dopaminowych (D₁, D₂, D₃, D₅), cholinergicznym receptorów muskarynowych (m₁-m₅), α₁-adrenergicznych i histaminowych H₁.

Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A₁₀), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie (A₉), zaangażowane w czynności motoryczne. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych zwiększała odpowiedź w teście „anksjolitycznym” (przeciwlękowym). [39, 40]

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany do stosowania w terapii epizodów manii o nasileniu średnim do ciężkiego, występujących w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii

uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, lek ten może być stosowany w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych. Ponadto olanzapina została zarejestrowana do leczenia schizofrenii. [39]

Dawkowanie

Epizody manii: zalecana dawka wynosi w monoterapii 15 mg na dobę i podawana jest jako dawka pojedyncza bądź 10 mg na dobę w terapii skojarzonej.

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), a w przypadku wskazań klinicznych zastosować dodatkowe leczenie objawów związanych z zaburzeniami nastroju.

Dostosowywanie dawki:

w trakcie leczenia zarówno schizofrenii, jak i epizodów manii, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego i zawiera się w przedziale 5–20 mg na dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną jest dopuszczalne jedynie po uprzedniej ocenie stanu klinicznego i nie powinno być dokonywane częściej niż raz na dobę. Lek należy odstawiać stopniowo zmniejszając dawkę. [39]

Działania niepożądane

- częste: eozynofilia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zawroty głowy, akatyzyja, dyskinezy, zaparcia, suchość błon jamy śluzowej, niedociśnienie ortostatyczne, wysypka, astenia, zmęczenie, obrzęk, cukromocz, wzmożone łaknienie, zwiększenie stężenia prolaktyny i glukozy, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet,
- niezbyt częste: leukopenia, neutropenia, bradykardia, wydłużenie odstępu QTc, zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich), nadwrażliwość na światło, łysienie, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej, brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka u kobiet poza okresem karmienia, ginekomastia. [39–41]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnanioną datą pierwszej rejestracji leku w Polsce jest 27 września 1996 roku (preparat Zyprexa wytwarzany przez Eli Lilly Nederland BV). [39]

Status refundacyjny

W wykazie leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające olanzapinę, takie jak: Anzorin, Lanzapin, Olanzapina Mylan, Olanzapina Teva, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olazax, Olazax Disperzi, Olpinat, Olzapin, Olzin, Parnassan, SANZA, Zalasta, Zapilux, Zolafren, Zolafren-Swift, Zolaxa, Zolaxa Rapid. Zakres wskazań objętych refundacją dotyczy leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii. Lek wydawany jest pacjentom za opłatą ryczałtową. [42]

3.1.3. Arypiprazol

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AX12

Mechanizm działania

Skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowego typu I związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a, a także antagonistycznym działaniem wobec receptora serotoninowego 5HT2a. W badaniach *in vitro* arypiprazol wykazywał duże powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów D4, 5HT2c i 5HT7, a także α 1-adrenergicznych i histaminowych H1. Arypiprazol cechuje się również umiarkowanym powinowactwem do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. [21, 43]

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem. [21]

Dawkowanie

W leczeniu epizodów manii: zalecaną dawką początkową jest 15 mg podawane raz na dobę, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

W zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych: należy kontynuować leczenie, stosując ustaloną dawkę w okresie ostrego epizodu. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego. [21]

Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach były akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie. Ponadto w trakcie leczenia aripiprazolem mogą wystąpić:

- często: niepokój, bezsenność, lęk, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, bóle głowy, zmęczenie, niestrawność, wymioty, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny,
- niezbyt często: depresja, tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi. [21, 44]

Rejestracja

Lek jest dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej. Data wydania pierwszego pozwolenia to 4 czerwca 2004 roku. [21] Lek dostępny jest pod postacią preparatu Abilify (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.). [45]

Status refundacyjny

Aripiprazol znajduje się w wykazie leków refundowanych (preparat Abilify 15 mg). Wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii. [42]

3.1.4. Kwetiapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH04

Mechanizm działania

Kwetiapina ma powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D₁ i D₂). Uważa się, że za efekty przeciwpsychotyczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ i średnie na receptory D₂. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach przeciwpsychotycznych, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, a także zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂. [46, 47]

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w terapii schizofrenii oraz umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Nie wykazano, by kwetiapina zapobiegała nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych. [46–48]

Dawkowanie

Lek można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami normotymicznymi. Całkowita dawka dobową wynosi: w 1. dniu – 100 mg, w 2. dniu – 200 mg, w 3. dniu – 300 mg, a w 4. dniu – 400 mg. Następnie dalsza eskalacja dawki, aż do 800 mg na dobę, powinna obejmować nie więcej niż 200 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta dawkę można skorygować w zakresie od 200 mg do 800 mg na dobę. Zwykle skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę. [46, 47]

Działania niepożądane

- bardzo częste: zawroty głowy, senność, bóle głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej,
- częste: leukopenia, zwiększenie apetytu, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, niestrawność, katar, obrzęki obwodowe, drażliwość,
- rzadkie: priapizm, mlekotok, żółtaczka, złośliwy zespół neuroleptyczny,
- bardzo rzadkie: cukrzyca, reakcje anafilaktyczne, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, dyskinezy późne. [47]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnalezioną datą rejestracji leku w Polsce jest 15 lipca 1999 roku (preparat Seroquel wytwarzany przez AstraZeneca UK Ltd.). [46]

Status refundacyjny

Kwetiapina znajduje się w wykazie leków refundowanych. Refundacją objęte są preparaty: BONOGEN, Etiagen, Gentiapin, Kefrenex, Katilept, Ketipinor, KETREL, Kventiax, Kwetaplex, Kwetax, Pinexet, POETRA, Quentapil, Quetiser, SETININ, Stadaquel, Symquel, VORTA. Leki te wydawane są za opłatą ryczałtową w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w schizofrenii. [42]

3.2. Leki normotymiczne

3.2.1. Lit

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AN01

Mechanizm działania

Mechanizm działania litu nie jest w pełni poznany. Przyjmuje się, że hamuje on transport sodu do wnętrza neuronu, co zaburza wywołane przez depolaryzację (wapniowo-zależne) uwalnianie

noradrenaliny i dopaminy (lecz nie serotoniny) w ośrodkowym układzie nerwowym. Równocześnie lit ma w pewnym stopniu hamować wychwyt zwrotny wymienionych katecholamin. [49]

Wskazania do stosowania

Lit jest wskazany w terapii epizodu maniakalnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, a także w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, zmniejszaniu nasilenia i częstotliwości występowania kolejnych epizodów manii u chorych ze stanami maniakalnymi w wywiadzie oraz zapobieganiu występowania epizodów depresji w zaburzeniach depresyjnych nawracających. [49, 50]

Dawkowanie

Ze względu na mały współczynnik terapeutyczny indywidualną dawkę dobową należy ustalić na podstawie pomiaru stężenia litu w surowicy po 12 godz. od przyjęcia ostatniej dawki oraz w zależności od tolerancji leku przez chorego. Działanie lecznicze występuje po 1–3 tyg. od momentu rozpoczęcia podawania leku. Dawka dobowa wynosi zwykle 0,5–1,25 g i jest podawana w co najmniej 3 dawkach podzielonych. Dawkę dobową należy zwiększać stopniowo. W ostrych stanach maniakalnych należy podawać 1,5–2 g na dobę, a stężenie litu należy utrzymywać w przedziale 0,6–1,2 mmol/l. Po ustąpieniu ostrej fazy dawkę należy zmniejszyć. W początkowym okresie leczenia stężenie litu w surowicy należy kontrolować co najmniej 1 raz na tydzień. Następnie kontrolę można przeprowadzać co 1–2 miesiące, a podczas remisji co 2–3 miesiące. W zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych zalecane jest utrzymanie stężenia litu w zakresie 0,5–0,8 mmol/l. [49, 50]

Działania niepożądane

W początkowym okresie leczenia często występują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, osłabienie siły mięśniowej, uczucie znużenia. Podczas kontynuowania leczenia objawy te stają się mniej nasilone. Ponadto mogą wystąpić: drżenia mięśniowe, guz rzekomy mózgu, ataksja, ruchy atetotyczne, nasilenie odruchów ścięgniastych, objawy pozapiramidowe, nietrzymanie moczu lub stolca, drgawki, senność, splątanie, zaburzenia pamięci, śpiączka, zaburzenia widzenia, niewyraźna mowa, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, omdlenia, bradykardia, obrzęki obwodowe, zapaść sercowa, zaburzenia czynności węzła zatokowego, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, anoreksja, obrzęk ślinianek, glikozuria, zmniejszenie klirensu kreatyniny, albuminuria, skąpomocz, objawy cukrzycy nerkowopochodnej (wielomocz, zwiększone pragnienie), łysienie, trądzik, łuszczyca, świąd, wysypka, owrzodzenia, nadmierne rogowacenie skóry, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, wole, niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, suchość błon śluzowych jamy ustnej, impotencja, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, hiperkalcemia, alergiczne zapalenie naczyń, niedokrwistość, leukopenia, leukocytoza, obrzęki, zaburzenia smaku, próchnica. [49, 50]

Rejestracja

Lek został zarejestrowany po raz pierwszy w Polsce 11 grudnia 1972 roku. Aktualnie dostępny jest na polskim rynku w postaci preparatu Lithium Carbonicum GSK (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.) [50].

Status refundacyjny

Obecnie refundacją objęty jest jeden preparat zawierający lit (Lithium Carbonicum GSK, 250 mg). Wydawany jest pacjentom bezpłatnie w chorobach psychicznych lub upośledzeniach umysłowych. [42]

3.2.2. Walproinianiny

Grupa farmakoterapeutyczna

N03AG01

Mechanizm działania

Mechanizm działania walproinianów nie został do końca poznany. Wiadomo, że kwas walproinowy wybiórczo zwiększa stężenie GABA w synapsach w ośrodkowym układzie nerwowym oraz zmniejsza zużycie GABA przez komórki glejowe i zakończenia nerwowe poprzez hamowanie aminotransferazy GABA i dehydrogenazy semialdehydowej. Stabilizuje błony komórkowe, a także silnie wpływa na błonę postsynaptyczną, powodując uczulanie receptorów GABA. [51–54]

Postać farmaceutyczna

Walproinianiny dostępne są jako:

- kwas walproinowy, pod postacią kapsułek zawierających 150 mg, 300 mg, 500 mg substancji czynnej,
- walproinian sodu, pod postacią tabletek zawierających 300 mg lub 500 mg substancji czynnej,
- połączenie kwasu walproinowego i walproinianu sodu, pod postacią tabletek powlekanych zawierających:
 - 200 mg walproinianu sodu oraz 87 mg kwasu walproinowego, co odpowiada 300 mg walproinianu sodu,
 - 333 mg walproinianu sodu oraz 145 mg kwasu walproinowego, co odpowiada łącznie 500 mg walproinianu sodu,
- diwalproeks (walproinian semisodu), pod postacią tabletek zawierających 250 mg i 500 mg substancji czynnej. [51, 52, 55, 56]

Wskazania do stosowania

Walproinianiny są wskazane do leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Leczenie można kontynuować w przypadku, gdy u pacjenta uzyskano odpowiedź na leczenie w ostrej fazie manii. Ponadto walproinianiny są wskazane w terapii napadów padaczki (uogólnionych i częściowych). [51]

Dawkowanie

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący. W celu osiągnięcia szybkiego początku działania zaleca się stosowanie 20 mg/kg masy ciała na dobę. Następnie dawkowanie należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Zalecana początkowa dawka dobowa wynosi 750 mg, natomiast średnia dawka dobowa wynosi zazwyczaj 1000–2000 mg walproinianiny. Zapobieganie nawrotom choroby: początkowo należy stosować 5–10 mg/kg masy ciała na dobę, następnie dawki stopniowo się zwiększa, zależnie od efektu terapeutycznego. [51, 53, 54]

Działania niepożądane

Na początku leczenia często występują nudności, bóle żołądka lub biegunki, jednakże przemijają one zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania terapii. Ponadto wśród pozostałych działań niepożądanych należy wymienić występujące:

- często: wypadanie włosów, trombocytopenia,
- niezbyt często: ataksja,
- rzadko: uszkodzenie wątroby, przypadki niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii, osłabienie słuchu,
- bardzo rzadko: hiponatremia, przemijające otępienie, splątanie, zapalenie trzustki, osłupienie (stupor), śpiączka, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka,
- a także: zwiększenie masy ciała, obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne, zapalenie naczyń, drżenia mięśniowe i senność, przemijające objawy parkinsonizmu, u kobiet brak miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe. [51, 53, 54]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnanioną datą rejestracji leku w Polsce jest 13 stycznia 1997 roku (preparat Depakine Chrono stanowiący połączenie walproinianiny sodu i kwasu walproinowego wytwarzany przez Sanofi Aventis). [51]

Status refundacyjny

Lek jest aktualnie dostępny na polskim rynku pod postacią licznych preparatów. Preparaty refundowane w ChAD to: Absenor, Convulex, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, Orfiril, ValproLEK. Wydawane są pacjentom bezpłatnie. [42]

3.2.3. Karbamazepina

Grupa farmakoterapeutyczna

N03AF01

Mechanizm działania

Karbamazepina blokuje kanały sodowe zależne od potencjału i wtórnie zmniejsza uwalnianie glutaminianu oraz przemiany katecholamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Stabilizuje błony nadmiernie pobudzonych włókien nerwowych, hamuje powtarzalne wyładowania neuronów oraz zmniejsza przekaźnictwo synaptyczne bodźców pobudzających. Karbamazepina nie działa na receptor benzodiazepinowy, receptory adenyzynowe oraz na receptory α_2 -adrenergiczne. Nie działa również na receptory GABA-ergiczne ani na receptory dla aminokwasów pobudzających. [57, 58]

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany do stosowania w profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (jeśli stosowanie soli litu okazało się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania), a także do leczenia manii. Pozostałe wskazania to: alkoholowy zespół abstynencyjny, neuralgia nerwu trójdzielnego, padaczka (napady częściowe złożone, uogólnione toniczno-kloniczne oraz mieszane). [57, 59, 60]

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 400 mg na dobę i należy ją przyjmować w dawkach podzielonych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania zadowalającego efektu leczniczego lub osiągnięcia dawki dobowej 1600 mg (przyjmowanej w dawkach podzielonych). Zazwyczaj stosuje się 400 mg do 600 mg produktu na dobę (przyjmowane w dawkach podzielonych). [57, 58]

Działania niepożądane

W początkowym okresie leczenia karbamazepiną, jeśli zastosowano zbyt dużą dawkę lub u pacjentów w podeszłym wieku, niektóre działania niepożądane mogą występować bardzo często lub często – należą do nich: zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, zmęczenie, podwójne widzenie), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, skórne reakcje nadwrażliwości). Nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki. Objawy na ogół przemijają po kilku dniach samoistnie lub po krótkim okresie stosowania zmniejszonej dawki.

Ponadto mogą wystąpić:

- bardzo często i często: leukopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, ataksja, zmęczenie, senność, zaburzenia akomodacji, skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka,

- rzadko i bardzo rzadko: zaburzenia przewodnictwa w sercu, bradykardia, leukocytoza, agranulocytoza, drżenie, dystonia, tiki, zaburzenia słuchu, świąd, bóle stawów i mięśni, nadciśnienie, niewydolność wątroby. [57]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnaniezoną datą rejestracji leku w Polsce jest 29 grudnia 2003 roku (preparat Finlepsin, wytwarzany przez AWD Pharma GmbH & CO.KG). [61]

Status refundacyjny

Lek jest aktualnie dostępny na polskim rynku pod postacią licznych preparatów. Preparaty refundowane w ChAD to: Amizepin, Finlepsin, Neurotop Retard, Tegretol, Timonil. Wydawane są pacjentom bezpłatnie. [42]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- opracowanie wyników dla porównań bezpośrednich (w tym przeprowadzenie metaanaliz),
- opracowanie wyników dla porównań pośrednich,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa:

- pacjenci dorośli z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub nietolerancja leczenia.

Z uwagi na brak badań klinicznych przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej według powyższych kryteriów, w niniejszej analizie zastosowano szersze kryteria włączenia obejmujące pacjentów dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I, bez względu na wcześniejsze leczenie.

Oceniana interwencja:

- asenapina w terapii skojarzonej z LN, w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę.

Komparatory:

- placebo,
- olanzapina,
- aripiprazol,
- kwetiapina.

Stosowane w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju.

Punkty końcowe:

- **analiza skuteczności:**
 - odpowiedź na leczenie,
 - remisja choroby,
 - ocena nasilenia objawów manii (skala YMRS, CGI-BP-S),
 - ocena nasilenia objawów depresji (skala MADRS, HAMD-21, CGI-BP-S),
 - ocena ogólnego przebiegu choroby (skala CGI-BP-S),
- **analiza bezpieczeństwa:**
 - działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia),
 - ciężkie działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia),
 - zmiana masy ciała,
 - wpływ terapii na objawy pozapiramidowe (skala SAS, BARS, AIMS),
 - wpływ terapii na wyniki laboratoryjne (m.in.: glukozy, cholesterolu, TG, HDL, LDL, prolaktyny, ALT, AST),
 - utrata z badania.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia oraz przedłużenia badań RCT, o ile uwzględniały porównanie z PLC lub z aktywnym komparatorem.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub dostępne w postaci raportów z badań,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania, w których przeprowadzono porównanie bezpośrednie ASN z ww. komparatorami, jak również badania umożliwiające porównanie pośrednie,
- w ramach analizy klinicznej zaplanowano przeprowadzenie poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w ramach której założono przeszukanie stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA oraz MHRA pod kątem alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ASN, OLN, ARP i QTP oraz zaprezentowanie danych na temat specjalnych ostrzeżeń oraz środków ostrożności zawartych w obowiązujących ChPL, jak również przedstawienie wyników badań RCT dotyczących stosowania ASN w monoterapii oraz przedłużeń tych badań.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- badania przeprowadzone w populacji, w której wszyscy pacjenci doświadczali epizodów manii w przebiegu ChAD I z szybką zmianą faz (ang. *rapid-cycling*),
- badania przeprowadzone w populacji mieszanej, w której część pacjentów doświadczała epizodów depresji,
- badania przeprowadzone w populacji, w której wszyscy pacjenci doświadczali epizodów mieszanych,
- badania, w których kryteria włączenia zakładały wykluczanie pacjentów z ciężkimi epizodami manii,
- badania przeprowadzone w populacji innej niż kaukaska (dopuszczano natomiast badania, w których część – lecz nie więcej niż 50% pacjentów – miała pochodzenie inne niż rasa kaukaska).

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji, komparatorom oraz metodyce badań (Tabela 7). Słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Przeszukanie elektronicznych baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego z grupy trzech analityków (PN – przeszukanie bazy Medline, OD – przeszukanie bazy CENTRAL, EW – przeszukanie bazy EMBASE). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez innego analityka (*cross-checking*). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie.

Tabela 7.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	[REDACTED]
Interwencja	[REDACTED]
Komparatory	[REDACTED]
Typ badania	[REDACTED]

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTM. [62]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- bazy informacji medycznej:
 - MEDLINE (przez PubMed),
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (w ramach APD),
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects; w ramach APD),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (DAHTA, SBU, CEDIT, AHRQ, KCE, NHS QIS, CADTH, NICE),

- strony internetowe towarzystw naukowych (PTP, American Psychiatric Association, American Psychological Association, FPA, RCP, WPA),
- strony internetowe producentów leków (Eli Lilly, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPRW MiPB, FDA, EMA, MHRA).

Pierwsze kompleksowe przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2012 roku. Weryfikacji aktualności przeszukania dokonano we wrześniu 2012 roku.

4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków. W procesie tym uczestniczyły dwie pary analityków (PN i EW oraz PN i OD). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PJ). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA). [62]

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, typ epizodu, średni wynik w skali YMRS, masa ciała, BMI etc.),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, okres interwencji i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- metodyki badania (rodzaj badania, sposób zaprojektowania badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, ukrycie kodu alokacji),
- parametrów podlegających ocenie w badaniu.

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (PN i EW) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PJ). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez analityka odpowiedzialnego za kontrolę obliczeń (SS).

4.5. Analiza statystyczna wyników

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (NNT lub NNH). W analizie bezpieczeństwa wynik, dla którego przynajmniej jeden z parametrów (względny lub bezwzględny) wskazywał na istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami, interpretowano jako przyczyniający się do wzrostu lub zmniejszenia szansy wystąpienia danego punktu końcowego. Do wnioskowania o skuteczności wymagano potwierdzenia istotności statystycznej dla obu rodzajów parametrów (względnego i bezwzględnego). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych (mierzalnych) prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

4.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności

poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do metaanalizy. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

Przeprowadzenie porównania pośredniego również zostało poprzedzone analizą homogeniczności uwzględnianych w nim badań. Analizowano zgodność w zakresie metodyki oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów, jak również ryzyko wystąpienia poszczególnych punktów końcowych w ramionach kontrolnych badań, które w przypadku badań jednorodnych powinno być zbliżone.

Stwierdzenie występowania heterogeniczności pomiędzy badaniami stanowiło podstawę do podjęcia decyzji o przeprowadzeniu porównania pośredniego bez dostosowania (*naive indirect comparison*), polegającego na tabelarycznym zestawieniu wyników badań dla poszczególnych opcji.

4.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich porównaniach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. [63]

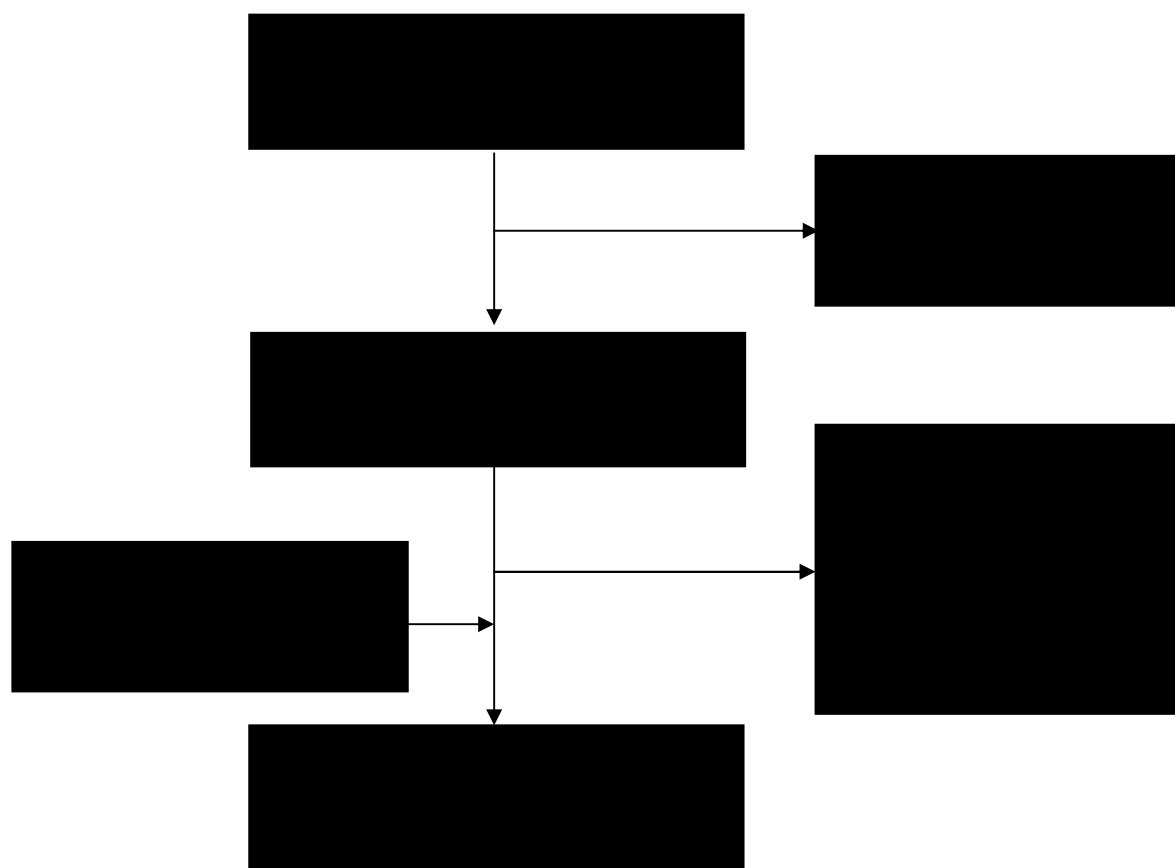
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, odnaleziono łącznie **3000** publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **103** pozycje. Dodatkowo **3** publikacje zostały zakwalifikowanych do dalszej weryfikacji w ramach przeszukania stron internetowych producentów leków (Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Eli Lilly).

W wyniku analizy pełnych tekstów **7** badań klinicznych (10 publikacji) uznano ze spełniające kryteria włączenia. Tylko 3 prace uwzględniały pacjentów z niepełną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie lekiem normotymicznym (Szegedi 2012, Tohen 2002, Vieta 2008). Do pozostałych badań włączano chorych bez względu na rodzaj (i efekty) stosowanej wcześniej terapii. Dodatkowo zidentyfikowano 2 badania RCT oraz 2 badanie będące ich przedłużeniami dotyczące stosowania ASN w monoterapii, które zostały uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM



5.2. Charakterystyka badań klinicznych

5.2.1. Badania kliniczne uwzględnione w analizie klinicznej

5.2.1.1. Asenapina

Odnaleziono 1 badanie RCT (Szegedi 2012 [64]) oceniające asenapinę względem placebo w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju (Li, VP) w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I u pacjentów z niepełną odpowiedzią na monoterapię lekiem normotymicznym.

Badanie to charakteryzowało się średnią jakością metodyczną (3/5 pkt. w skali Jadad). Zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepią próba kliniczna. W pracy nie podano informacji na temat metody randomizacji, jak również na temat sposobu zaślepienia. Wyniki analizy zostały przedstawione zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*), obejmującą w przypadku oceny skuteczności pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był co najmniej jeden pomiar wyniku YMRS (poza pomiarem na początku badania). Analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Przyczyny utraty z badania zostały opisane w sposób prawidłowy.

Do badania włączeni zostali pacjenci doświadczających umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakałnych bądź mieszanych w przebiegu ChAD typu I (wynik YMRS ≥ 20), którzy nie odpowiedzieli na trwającą co najmniej 2 tygodnie terapię lekami normotymicznymi (Li, VP). Badanie składało się z dwóch faz – 12-tygodniowego podstawowego okresu leczenia oraz 40-tygodniowej zaślepią fazy przedłużonej, w której pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie przypisanej im na początku terapii. Pacjenci doświadczający wyłącznie epizodów manii stanowili 61,1% i 67,5%, odpowiednio w 12- i 40-tygodniowym okresie obserwacji, pozostali mieli epizody typu mieszanego (38,9% i 32,5%). Średni wiek pacjentów wynosił odpowiednio 39,3 i 38,9 roku. Łącznie w badaniu udział wzięło 324 pacjentów, a 77 pacjentów kontynuowało terapię w przedłużonej fazie badania.

Asenapina stosowana była w dawce 5 lub 10 mg b.i.d. w terapii skojarzonej z litem lub walproinianami. Nie podano informacji na temat dawkowania stabilizatorów nastroju. Podstawowy okres leczenia wynosił 12 tygodni, wyniki zostały przedstawione również po 3 tygodniach leczenia, faza kontynuacji trwała natomiast 40 tygodni, a więc łączny okres leczenia wynosił 52 tygodnie.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) asenapiny nad placebo. Sponsorowane było przez Merck i Pfizer Inc. Pełną ocenę krytyczną badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 5).

5.2.1.2. Olanzapina

Odnaleziono 3 badania RCT (Namjoshi 2004 [65], Tohen 2002 [66], Tohen 2008b [67, 68]) oceniające olanzapinę w porównaniu z placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (Li, VP lub CRB) w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I. Praca Tohen 2002 przeprowadzona została w populacji pacjentów z niepełną odpowiedzią na monoterapię stabilizatorem nastroju. W badaniu Tohen 2008b uczestniczyli wyłącznie pacjenci odpowiadający na terapię karbamazepiną, natomiast w pracy Namjoshi 2004 nie podano informacji na ten temat.

Badania Tohen 2002 i Tohen 2008b charakteryzowały się wysoką jakością metodyczną (4/5 pkt. w skali Jadad), natomiast badanie Namjoshi 2004 zostało uznane za pracę średniej jakości (3/5 pkt. w skali Jadad). Wszystkie zostały zaprojektowane jako wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Jedynie w publikacji Tohen 2008b podano prawidłowy opis metody randomizacji, a w pracy Tohen 2002 podano informację na temat sposobu zaślepienia. W badaniach Tohen 2002 oraz Tohen 2008b analizę wyników przedstawiono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*). Analiza wyników badania Namjoshi 2004 była zgodna z protokołem (*per protocol, PP*). We wszystkich pracach podano informację na temat utraty z badania.

Populację stanowili pacjenci doświadczający epizodów manii lub mieszanych w przebiegu ChAD typu I, przy czym do badania Tohen 2002 włączano pacjentów, których wynik w skali YMRS wynosił ≥ 16 pkt., do badania Tohen 2008b z wynikiem ≥ 20 pkt., z kolei w pracy Namjoshi 2004 nie określono tego kryterium, jednakże charakterystyka wyjściowa pacjentów (średni wynik w skali YMRS) wskazuje, że do badania włączani byli pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami manii. W badaniu Tohen 2002 chorzy przyjmowali Li lub VP w sposób ciągły przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, w pracy Tohen 2008b pacjenci poddani byli tygodniowemu okresowi wymywania i rozpoczęli terapię karbamazepiną na początku badania, natomiast w badaniu Namjoshi 2004 nie podano informacji o tym, czy i jak długo przed rozpoczęciem terapii skojarzonej pacjenci stosowali leki stabilizujące nastrój. Charakterystyka populacji dotycząca odsetka pacjentów doświadczających wyłącznie epizodów manii została przedstawiona w badaniach Tohen 2002 oraz Tohen 2008b, gdzie wynosił on odpowiednio 47,9% i 82,2%. Pozostali pacjenci mieli epizody typu mieszanego. Średnia wieku chorych wynosiła 40,6–40,7 roku. Łącznie w badaniach wzięło udział 701 pacjentów.

W badaniu Namjoshi 2004 olanzapina podawana była w dawce 5–20 mg/dobę. W pracy Tohen 2002 pierwszego dnia pacjenci przyjmowali olanzapinę w dawce 10 mg/dobę, w kolejnych dniach dawka mogła być dostosowywana w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta i podawana w zakresie 5–20 mg/dobę. W obu badaniach lekami normotymicznymi były lit i walproinian (brak danych na temat dawkowania). W pracy Tohen 2008b pierwszego dnia olanzapina podawana była w dawce 10 mg/dobę, następnie dawka zwiększana była tak, by w 1. tygodniu osiągnąć 15 mg/dobę, w 2. tygodniu 20 mg/dobę, w 3. tygodniu 30 mg/dobę, następnie utrzymywano stałą dawkę 30 mg/dobę. Lekiem normotymicznym w tym badaniu była karbamazepina. Początkowo przyjmowana była w dawce 400 mg/dobę, którą następnie zwiększano o 200 mg co 3 dni tak, by w 2. tygodniu

osiągnąć maksymalną dawkę 1200 mg/dobę (zakres dawkowania 400–1200 mg/dobę). We wszystkich badaniach okres leczenia wynosił 6 tygodni, dodatkowo w pracy Tohen 2008b pacjenci mogli stosować ocenianą interwencję przez kolejne 20 tygodni (otwarta faza badania, oceniająca wyłącznie bezpieczeństwo terapii).

Badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) olanzapiny nad placebo. Sponsorem wszystkich prac była Eli Lilly & Company. Pełną ocenę krytyczną badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 5).

Ze względu na występowanie heterogeniczności pomiędzy odnalezionymi badaniami w zakresie rodzaju stosowanego leku normotymicznego, w niniejszej analizie dokonano kumulacji wyłącznie wyników badań, w których stosowano lit lub walproinian (Namjoshi 2004 i Tohen 2002), natomiast rezultaty pracy Tohen 2008b, w której stosowana była karbamazepina, prezentowano osobno.

5.2.1.3. Arypiprazol

Odnaleziono 1 badanie RCT (Vieta 2008 [69]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu w porównaniu z placebo w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju (Li lub VP) w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I u pacjentów z niepełną odpowiedzią na monoterapię lekiem normotymicznym.

Badanie to charakteryzowało się średnią jakością metodologiczną (3/5 pkt. w skali Jadad). Zostało zaprojektowane jako wielośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepią próba kliniczna. W publikacji nie podano informacji na temat metody losowego przydziału pacjentów do grup, jak również na temat sposobu zaślepienia. Autorzy badania nie określili metody analizy wyników, jednak z przedstawionych danych można wnioskować, że do analizy skuteczności włączono pacjentów, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar wyniku (wyłączając pomiar początkowy), a więc wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów (analiza zgodna z intencją leczenia).

Do badania włączono pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami maniakalnymi lub mieszanymi, ale o nieco mniejszym stopniu nasilenia niż w pozostałych badaniach włączonych do analizy (wynik w YMRS ≥ 16 pkt.). Stosowali oni Li lub VP w sposób ciągły przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Przeważająca część pacjentów doświadczała epizodów manii (74,5%), pozostali (25,3%) chorzy mieli epizody typu mieszanego, żaden z pacjentów nie doświadczał ChAD z szybką zmianą faz. Średni wiek chorych wynosił 42 lata, natomiast ich BMI wynosiło średnio 28 kg/m². Łącznie w badaniu wzięło udział 384 pacjentów.

Arypiprazol stosowany był w dawce 15 mg/dobę przez pierwszy tydzień terapii, po tym okresie istniała możliwość zwiększenia dawki do 30 mg/dobę. W pracy nie podano informacji na temat dawkowania leków normotymicznych. Okres leczenia i obserwacji wynosił 6 tygodni.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) arypiprazolu nad placebo. Sponsorowane było przez Bristol-Myers Squibb i Otsuka Pharmaceutical Co. Pełną ocenę krytyczną badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 5).

5.2.1.4. Kwetiapina

Do analizy włączono 2 badania (Sachs 2004 [70, 71] i Yatham 2007 [11, 12]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny w porównaniu z placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (Li lub VP) w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I.

Oba badania charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną (4/5 pkt. w skali Jadad). Zaprojektowane zostały jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. W żadnej z prac nie podano informacji na temat metody randomizacji. W obu badaniach wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*). Do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden pomiar wyników w okresie leczenia, natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W badaniach podano pełną informację o utracie pacjentów z okresu obserwacji łącznie z opisem przyczyn utraty.

Populację w obu badaniach stanowili pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi epizodami manii w przebiegu ChAD typu I (wynik w YMRS ≥ 20 pkt.). Zgodnie z kryteriami włączenia do udziału w badaniu dopuszczeni byli chorzy, którzy stosowali Li lub VP przez co najmniej 7 dni w 28-dniowym okresie poprzedzającym badanie. W pracy Sachs 2004 ok. $\frac{1}{2}$ pacjentów przyjmowała normotymiki przez więcej niż 22 dni przed randomizacją, a w badaniu Yatham 2007 ok. $\frac{1}{3}$ chorych stosowało Li lub VP w sposób ciągły przez przynajmniej 2 tygodnie przed badaniem. W badaniu Sachs 2004 3 pacjentów (1,8%) doświadczało epizodów mieszanych. Średni wiek chorych wynosił 39,5 i 40,5 roku, natomiast średni BMI 26,0 kg/m² i 29,6 kg/m². Łącznie w badaniach udział wzięło 280 pacjentów.

Kwetiapina w pierwszym dniu terapii stosowana była w dawce 100 mg/dobę, w kolejnych 3 dniach była zwiększana o 100 mg/dobę, następnie możliwe było indywidualne dostosowanie wysokości dawki do 600 mg/dobę w 5. dniu oraz do dawki maksymalnej 800 mg/dobę w kolejnych dniach leczenia. W pracach nie podano informacji na temat dawkowania leków normotymicznych. W badaniu Sachs 2004 okres leczenia wynosił 3 tygodnie, natomiast w badaniu Yatham 2007 6 tygodni, ale wyniki przedstawiono również po 3 tygodniach.

Badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) kwetiapiny nad placebo. Sponsorem obu badań była AstraZeneca. Pełną ocenę krytyczną badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 5).

Ze względu na brak istotnej heterogeniczności pomiędzy odnalezionymi badaniami w niniejszej analizie dokonano kumulacji ilościowej uzyskanych w nich wyników w odniesieniu do jednakowo zdefiniowanych punktów końcowych.

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 8) przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji nt. badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 8.
Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Nb/Nk	Okresy raportowania wyników [tyg.]	Rodzaj stosowanego LN	Średni wiek w latach	Typ epizodów [%]		ChAD typu rapid-cycling [%]	Średni wynik YMRS [pkt.]	Średnia masa ciała [kg]	Średni BMI [kg/m ²]	Ocena w Jadad
					mania	mieszane					
ASN vs PLC											
Szegedi 2012 [64]	158/166	3 i 12	Lit, VP	39,3	61,1	38,9	bd	28,1	bd	27,5	3/5
	41/36	52		38,9	67,5	32,5	bd	27,8	bd	26,9	ND
OLN vs PLC											
Namjoshi 2004 [65]	161/78	6	Li, VP	40,7	bd	bd	bd	22,4	bd	bd	3/5
Tohen 2002 [66]	229/115	6	Lit, VP	40,6	47,9	52,1	bd	22,4	bd	bd	4/5
Tohen 2008b [67, 68]	58/60	3 i 6	CRB	40,7	82,2	17,8	bd	27,2	bd	bd	4/5
ARP vs PLC											
Vieta 2008 [69]	253/131	6	Lit, VP	42,0	74,7	25,3	0,0	23,1	80,8	28,0	3/5
QTP vs PLC											
Sachs 2004 [70, 71]	81/89	3	Lit, VP	40,5	98,2	1,8	0,0	31,3	87,2	29,6	4/5
Yatham 2007 [11, 12]	104/96	3 i 6	Lit, VP	39,5	100 ^a	0,0	0,0	32,4	73,9	26,0	4/5

a) Kryteria włączenia zakładały udział pacjentów z epizodem mieszanym ChAD, jednakże z charakterystyki populacji wynika, iż wszyscy pacjenci w trakcie włączania do badania mieli epizod manii.

5.2.1.5. Analiza homogeniczności badań w kontekście porównania pośredniego

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię złożoną z asenapiny i leku normotymicznego względem terapii olanzapiną, aripiprazolem czy kwetiapiną skojarzonymi z lekiem normotymicznym, rozważano możliwość i zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego. Porównanie pośrednie możliwe jest wyłącznie w sytuacji, gdy badania są jednorodnie pod względem metodyki, populacji, komparatora oraz sposobu oceny punktów końcowych. Z tego względu przeprowadzono analizę homogeniczności badań, które potencjalnie zostałyby włączone do takiego porównania.

Metodyka

Wszystkie badania uwzględnione w analizie były randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi próbami klinicznymi o strukturze równoległej. Charakteryzowały się średnią (3/5 pkt. w skali Jadad) lub wysoką (4/5 pkt.) jakością metodyczną.

Wyniki badań dla poszczególnych interwencji były raportowane w różnych okresach obserwacji. W badaniach dotyczących asenapiny wyniki przedstawione zostały po 3 i 12 tygodniach oraz w przypadku przedłużonej fazy po kolejnych 40 tygodniach, natomiast w pracach dla olanzapiny tylko jedno badanie (i tylko dla wybranych punktów końcowych) miało okres obserwacji zgodny z okresem z badania dla asenapiny (3 tygodnie), w pozostałych wyniki przedstawiono po 6-tygodniowej obserwacji. W pracy dotyczącej aripiprazolu wyniki przedstawiono również po 6 tygodniach leczenia. W badaniach dla kwetiapiny wyniki analizy zostały przedstawione po 3 i 6 tygodniach. W większości prac wyniki analizowane były zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*), a tylko w jednym badaniu (dla OLN) przeprowadzono analizę zgodną z protokołem. Badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi ocenianych interwencji nad placebo.

Komparator

We wszystkich badaniach komparatorem było placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym. Spośród normotymików, w przypadku badań dotyczących asenapiny, aripiprazolu oraz kwetiapiny, pacjenci stosowali lit lub walproinian. W jednym z badań, w którym oceniano olanzapinę w okresie obserwacji zgodnym z okresem z badania dla asenapiny, lekiem stabilizującym nastrój była karbamazepina, natomiast w pozostałych dwóch badaniach olanzapina stosowana była w skojarzeniu z litem lub walproinianem. W publikacjach nie podano dokładnych danych na temat tego, jak długo przed rozpoczęciem badania pacjenci stosowali lek normotymiczny. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniach dla ASN i ARP oraz w jednym badaniu dla OLN pacjenci stosowali lit lub walproinian w sposób ciągły przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. W jednym z pozostałych dwóch badań dla OLN nie podano na ten temat danych, natomiast w drugim, w którym podawana była karbamazepina, jej stosowanie rozpoczęło się wraz z początkiem badania po tygodniowym okresie wymywania (*wash-out*). W pracach dla QTP uczestniczyli pacjenci, którzy stosowali Li lub VP przez co najmniej 7 dni w 28-dniowym okresie poprzedzającym badanie.

W jednym badaniu ok. ½ pacjentów przyjmowała lit lub walproinian przez >22 dni przed randomizacją, a w drugim ok. ⅓ chorych stosowało je w sposób ciągły przez przynajmniej 2 tygodnie przed badaniem.

Populacja

Do wszystkich badań zostali włączeni dorośli pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami maniakalnymi bądź mieszanymi w przebiegu ChAD typu I wg kryteriów DSM-IV. Jednakże zaobserwowano różnice w obrębie kryteriów włączenia dotyczących stopnia nasilenia manii. W badaniach dla ASN oraz QTP podstawowym kryterium był wynik YMRS ≥ 20 pkt., natomiast w badaniu dla ARP protokół zakładał włączenie populacji pacjentów o nieco łagodniejszych objawach manii – wynik YMRS ≥ 16 pkt. W przypadku 3 badań dotyczących oceny OLN, w jednym włączani byli pacjenci z wynikiem YMRS ≥ 20 pkt., w kolejnym ≥ 16 pkt., natomiast w innym nie określono tego kryterium. Pomimo pewnych różnic w kryteriach włączenia średnie początkowe wyniki w skali YMRS były zbliżone i wynosiły 28,2; 26,6; 23,5; 23,0; 31,9 oraz 32,6 pkt. odpowiednio dla badań dotyczących oceny ASN, OLN po 3 i 6 tyg., ARP po 6 tyg. i QTP po 3 i 6 tyg. leczenia. W badaniach dla asenapiny i arypiprazolu oraz w jednym badaniu dla olanzapiny uczestniczyli pacjenci z niepełną odpowiedzią na monoterapię lekiem normotymicznym. Ponadto w badaniach dla asenapiny 38% pacjentów doświadczało epizodów typu mieszanego, podczas gdy w badaniach dla olanzapiny 15%, dla arypiprazolu 26%, natomiast w przypadku kwetiapiny tylko 0,9%.

Dla pozostałych parametrów obserwowano jedynie nieznaczące różnice w zakresie charakterystyki populacji uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Wyniki uzyskiwane w grupach kontrolnych

Porównanie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych dla badań oceniających ASN oraz badań dotyczących ARP nie było możliwe ze względu na różne okresy obserwacji (3 i 6 tygodni). Dla pozostałych porównań po 3-tygodniowym okresie leczenia obserwowano różnice w zakresie zmiany wyniku YMRS uzyskanego w grupach kontrolnych w badaniach dla ASN, OLN oraz QTP (odpowiednio -7,9 vs -12,2 vs -11,6 pkt.). Ponadto wyniki obserwowane w grupach referencyjnych badań dotyczących ASN i QTP były znacząco różne w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (27,0% vs 41,8%) oraz remisja choroby (21,0% vs 33,3%).

Podsumowanie

Pomimo spójności w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów z poszczególnych badań, przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem ASN z OLN, ARP, czy QTP w terapii złożonej z LN poprzez wspólną grupę referencyjną (PLC + LN) jest obciążone zbyt dużym ryzykiem błędu systematycznego.

W przypadku badań dotyczących OLN porównanie pośrednie z dostosowaniem jest niemożliwe z uwagi na fakt, iż w jedynym badaniu, w którym oceniano OLN w okresie obserwacji zgodnym z okresem z badania dla ASN, stosowanym lekiem stabilizującym nastrój była karbamazepina, podczas gdy w badaniach dla ASN stosowano lit lub walproinianę.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem nie jest zasadne również w przypadku oceny ASN vs ARP ze względu na różne okresy raportowania wyników (3 i 12 tyg. w przypadku ASN oraz 6 tyg. ARP).

Okresy obserwacji w badaniach dla ASN i QTP były spójne wyłącznie w przypadku analizy wyników skuteczności (3 tyg.), niemniej jednak przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem w tym przypadku również nie jest zasadne ze względu na znaczne różnice pomiędzy grupami referencyjnymi badań w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz remisją choroby. Dodatkowo stwierdzono niejednorodność pomiędzy poszczególnymi pracami odnośnie czasu stosowania leku normotymicznego przed rozpoczęciem terapii skojarzonej w ramach badania.

Wobec powyższych różnic wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie ASN vs: OLN, ARP i QTP w terapiach złożonych można oprzeć wyłącznie na wynikach porównania każdej z interwencji z LN + PLC (porównanie pośrednie bez dostosowania; *naive indirect comparison*).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Charakterystyka	ASN vs PLC		OLN vs PLC		ARP vs PLC	QTP vs PLC	
	3 tyg.	12 tyg.	3 tyg.	6 tyg. ^a	6 tyg.	3 tyg.	6 tyg.
Charakterystyka początkowa populacji							
Liczebność grupy kontrolnej	166		60	253 (3/3 RCT)	131	185	96
Odsetek mężczyzn	58,4		46,7	54,5 (3/3 RCT)	42,0	51,9	51,0
Średni wiek [lata]	39,0		41,3	40,9 (3/3 RCT)	41,7	40,7	40,1
Średni wynik w skali YMRS: [pkt.]	28,2		26,6	23,5	23,0	31,9	32,6
Średnia masa ciała [kg]	bd		bd	bd	78,3	81,0	75,5
Średni BMI [kg/m ²]	27,3		bd	bd	27,2	28,0	26,6
Typ epizodu [%]	Mania	62,0	85,0	64,0	74,0	99,1	100,0
	Mieszany	38,0	15,0	36,0	26,0	0,9	0,0
Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych po zakończeniu badania							
Zmiana wyniku w skali YMRS [pkt.]	-7,9	-9,3	-12,2	-11,2 (3/3 RCT)	-10,7	-11,6	-14,3
Odpowiedź na leczenie [%]	27,0	34,4	bd	52,2	48,0	41,8	57,0
Remisja choroby [%]	21,0	30,1	bd	63,6	51,0	33,3	57,0
Zmiana wyniku w skali MADRS [pkt.]	bd	bd	-1,0	bd	-1,1	-2,2	-2,10

Charakterystyka	ASN vs PLC		OLN vs PLC		ARP vs PLC	QTP vs PLC	
	3 tyg.	12 tyg.	3 tyg.	6 tyg. ^a	6 tyg.	3 tyg.	6 tyg.
AEs ogółem [%]	bd	69,0	bd	53,0 (1/3 RCT)	54,0	bd	51,0
Objawy pozapiramidowe [%]	bd	12,0	bd	bd	13,8	bd	28,2
Wzrost masy ciała [%]	bd	1,0	bd	6,3	bd	bd	4,0
Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ [%]	bd	5,0	bd	3,0 (1/3 RCT)	4,0	1,0 (1/2 RCT)	7,0
Zmiana masy ciała [kg]	bd	0,7	bd	0,3	0,2	0,2	0,2
Utrata z badania [%]	bd	67,0	bd	29,6 (3/3 RCT)	15,0	51,0 (1/2 RCT)	39,0
Metodyka							
Liczba badań	1		1		3		1
Interwencja w grupie kontrolnej	PLC		PLC		PLC		PLC
Kointerwencje	Li lub VP		CRB		CRB, Li lub VP		Li lub VP
Całkowity okres interwencji	12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg. (1 RCT) oraz 6 tyg. (1 RCT)
Okresy raportowania wyników	3 oraz 12 tyg.		3 tyg. (1 RCT) oraz 6 tyg. (3 RCT)		6 tyg.		3 tyg. (2 RCT) oraz 6 tyg. (1 RCT)

a) Wynik dla 2 z 3 RCT (Tohen 2002 i Tohen 2008b), chyba że w poszczególnych komórkach zaznaczono inaczej.

5.2.2. Badania kliniczne uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono 2 badania randomizowane (McIntyre 2009a [74–76] i McIntyre 2010a [77]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo asenapiny względem placebo oraz olanzapiny w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I. Zidentyfikowano również 2 prace stanowiące kontynuację wyżej wymienionych badań (McIntyre 2009b [78] i McIntyre 2010b [79]), ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa asenapiny w porównaniu z olanzapiną w tej samej populacji.

Badania McIntyre 2009a i McIntyre 2010a charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną (4/5 pkt. w skali Jadad). Zaprojektowane zostały jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne. W żadnym nie podano informacji na temat metody randomizacji. Pacjentom, którzy ukończyli 3-tygodniową fazę badania randomizowanego, umożliwiono kontynuację leczenia w ramach pierwszej 9-tygodniowej fazy przedłużonej (McIntyre 2009b), a ci, którzy ją ukończyli, mogli pozostać w badaniu przez kolejne 40 tygodni, uczestnicząc w drugiej fazie przedłużonej (McIntyre 2010b). W pracach, w których przedstawiono wyniki faz przedłużonych badań, nie przeprowadzono ponownej randomizacji, natomiast przez cały okres badania zachowane zostało podwójne zaślepienie. W badaniach tych pacjenci, początkowo będący w grupie placebo, zostali w sposób zaślepiony przypisani do grupy asenapiny, pozostali kontynuowali stosowanie interwencji w sposób niezmieniony (ASN lub OLN) przez kolejny okres obserwacji. We wszystkich badaniach

wyniki przedstawiono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (*modified intention-to-treat, mITT*), w przypadku oceny bezpieczeństwa obejmującą pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast w przypadku analizy skuteczności pacjenci dodatkowo musieli mieć przeprowadzoną przynajmniej jedną ocenę YMRS. W badaniach podano pełną informację o utracie pacjentów z okresu obserwacji łącznie z opisem przyczyn utraty.

Populację stanowili pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami maniakalnymi bądź mieszanymi w przebiegu ChAD typu I (wynik w skali YMRS ≥ 20), z czego większość doświadczała epizodów manii (68,9–79,5%), żaden z chorych nie miał ChAD z szybką zmianą faz (*rapid-cycling*). Średnia wieku chorych wynosiła 38,3–39,4 roku. Średnia wartość BMI wynosiła 25,0–26,8 kg/m². Łącznie w badaniach McIntyre 2009a i McIntyre 2010a udział wzięło 976 pacjentów, do 9-tygodniowego przedłużenia włączono 410 chorych, a do kolejnej 40-tygodniowej fazy przedłużonej - 186 chorych.

W ramach fazy badania RCT asenapina w pierwszym dniu terapii stosowana była w dawce 10 mg b.i.d., a następnie w zależności od tolerancji leczenia w dawce 5 mg lub 10 mg b.i.d., natomiast olanzapina w pierwszym dniu terapii podawana była w dawce 15 mg o.d., a następnie dopuszczano modyfikację dawkowania w zakresie 5–20 mg o.d. W fazach przedłużonych dawka asenapiny mieściła się w zakresie 5–10 mg b.i.d., a olanzapiny w zakresie 5–20 mg o.d.

Badania RCT zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) asenapiny i olanzapiny nad placebo. Według deklaracji autorów publikacji uwzględnienie w badaniach olanzapiny miało na celu kontrolę czułości zastosowanej metody badawczej, natomiast nie planowano bezpośredniego porównywania olanzapiny z asenapiną. Celem pierwszej fazy przedłużonej (McIntyre 2009b) było natomiast wykazanie nie niższej skuteczności asenapiny w porównaniu z olanzapiną (*non-inferiority*). Kolejna faza przedłużona (McIntyre 2010b) została zaprojektowana w celu dokonania długoterminowej oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia asenapiną oraz olanzapiną. Wszystkie prace były sponsorowane przez Schering-Plough (obecnie Merck & Co., Inc.) i Pfizer Inc. Pełną ocenę krytyczną badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 4).

Ze względu na brak heterogeniczności pomiędzy badaniami McIntyre 2009a i McIntyre 2010a, w niniejszej analizie dokonano kumulacji ilościowej uzyskanych w nich wyników w odniesieniu do jednakowo zdefiniowanych punktów końcowych.

Tabela 10.
Skrócona charakterystyka badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

Badanie	Nb/Nk	Okresy raportowania wyników [tyg.]	Średni wiek w latach	Typ epizodów [%]		ChAD typu rapid-cycling [%]	Średni wynik YMRS [pkt.]	Średnia masa ciała [kg]	Średni BMI [kg/m ²]	Ocena w Jadad
				mania	mieszane					
ASN vs PLC										
McIntyre 2009a [74–76]	194/104	3	38,9	69,8	30,2	0	28,5	77,8	bd	4/5
McIntyre 2010a [77]	185/98	3	38,8	68,9	31,1	0	29,0	76,7	26,8	4/5
ASN vs OLN										
McIntyre 2009a [74–76]	194/190	3	39,4	70,0	30,0	0	28,4	78,7	bd	4/5
McIntyre 2010a [77]	185/205	3	38,7	69,2	30,8	0	29,6	77,0	26,8	4/5
McIntyre 2009b [78]	181/229	12	39,4	72,6	28,0	0	28,9	75,2	26,3	ND
McIntyre 2010b [79]	79/107	52	38,3	79,5	20,5	0	bd	70,3	25,0	ND

6. ANALIZA KLINICZNA

6.1. Wpływ na objawy manii

We wszystkich uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych wpływ ocenianych interwencji na redukcję objawów manii przeprowadzono za pomocą skali YMRS, którą wykorzystano do zdefiniowania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby (Tabela 11). Ponadto w niektórych badaniach nasilenie objawów manii oceniano dodatkowo za pomocą skali CGI-BP-S. W niniejszym rozdziale przedstawiono również dane na temat odsetka pacjentów raportujących manię w ramach analizy działań niepożądanych.

Tabela 11.
Definicje odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie	Spadek wyn ku w skali YMRS $\geq 50\%$ w stosunku do wyniku na początku badania.
Remisja choroby	Wyn k ≤ 12 pkt. w skali YMRS w chwili zakończenia badania.

6.1.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy manii dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji, a wyniki raportowano po upływie 3, 12 i 52 tygodni leczenia.

Analiza wyników badania wykazała, że w ramieniu LN + ASN w porównaniu z LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był zarówno odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, jak również odsetek pacjentów z remisją choroby. Istotna statystycznie różnica w zakresie remisji choroby obserwowana była zarówno po 3, jak i po 12 tygodniach terapii, natomiast w przypadku odpowiedzi na leczenie różnice istotne statystycznie raportowano w 12. tygodniu badania (Tabela 12).

Tabela 12.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Odpowiedź na leczenie	1	3	Li, VP	53/155 (34%)	44/163 (27%)	1,41 [0,87; 2,27]	NS	S
	1	12	Li, VP	74/155 (48%)	56/163 (34%)	1,75 [1,11; 2,74]	8 [5; 38]	W
	1	52	Li, VP	26/38 (68%)	26/33 (79%)	0,58 [0,20; 1,72]	NS	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Remisja choroby	1	3	Li, VP	52/155 (34%)	35/163 (21%)	1,85 [1,12; 3,05]	9 [5; 43]	W
	1	12	Li, VP	67/155 (43%)	49/163 (30%)	1,77 [1,12; 2,81]	8 [5; 38]	W
	1	52	Li, VP	25/38 (66%)	26/33 (79%)	0,52 [0,18; 1,51]	NS	N
Pogorszenie manii (AE) ^a	1	12	Li, VP	12/158 (8%)	16/166 (10%)	0,77 [0,35; 1,68]	NS	S
	1	52	Li, VP	5/41 (12%)	4/36 (11%)	1,11 [0,27; 4,50]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Raportowane w ramach analizy działań niepożądanych.

W ramieniu LN + ASN w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano także poprawę kontroli objawów manii manifestującą się istotnie statystycznie większym spadkiem wyniku w skali YMRS po 2, 3 oraz 12 tygodniach badania oraz w skali CGI-BP-S w 2 domenach – mania oraz ogólny przebieg ChAD po 3 i 12 tygodniach (Tabela 13).

Tabela 13.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI] ^a	GRADE
Zmiana w YMRS	1	2	Li, VP	155	163	-2,50 [-4,44; -0,56] ^b	S
	1	3	Li, VP	155	163	-2,40 [-4,62; -0,18] ^c	S
	1	12	Li, VP	155	163	-2,96 [-5,49; -0,43]	S
	1	52	Li, VP	38	33	2,46 [-3,47; 8,38]	N
Zmiana w CGI-BP-S: mania	1	3	Li, VP	155	163	-0,33 [-0,59; -0,07]	S
	1	12	Li, VP	155	163	-0,50 [-0,82; -0,18]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,23 [-0,52; 0,99]	N
Zmiana w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	1	3	Li, VP	155	163	-0,30 [-0,55; -0,05]	S
	1	12	Li, VP	155	163	-0,35 [-0,66; -0,05]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,20 [-0,54; 0,94]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Różnica obliczona przez autorów badania, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Obliczenia własne.

c) W tabeli zamieszczono obliczenia własne na podstawie średnich zmian w poszczególnych ramionach. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji (Tabela 3, str. 51) MD wyniosło -2,03 [-4,19; 0,13]; jednocześnie autorzy deklarują istotność statystyczną różnicy i $p = 0,0257$. Podane wyniki dla MD (górną granicę CI) uznano za błąd edytorski i przeprowadzono obliczenia własne.

6.1.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy manii dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech badań RCT, spośród których w jednym (Tohen 2008b) rezultaty raportowano po 3 i 6 tygodniach, a w pozostałych dwóch (Namjoshi 2004, Tohen 2002) tylko po 6 tygodniach.

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w badaniu, w którym stosowanym lekiem normotymicznym był lit lub walproinian (Li, VP), po 6 tygodniach leczenia odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w ramieniu LN + OLN był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LN + PLC (68% vs 45%).

Analogiczne wyniki uzyskano dla odsetka pacjentów z remisją choroby (79% vs 66%). Zależności takiej nie zaobserwowano w badaniu, w którym lekiem normotymicznym stosowanym w skojarzeniu z OLN była karbamazepina (Tabela 14).

Tabela 14.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Odpowiedź na leczenie	1	6	Li, VP	149/220 (68%)	51/114 (45%)	2,59 [1,63; 4,13]	5 [3; 9]	W
	1	6	CRB	37/58 (64%)	39/59 (66%)	0,90 [0,42; 1,93]	NS	S
Remisja choroby	1	6	Li, VP	173/220 (79%)	75/114 (66%)	1,91 [1,16; 3,17]	7 [5; 39]	W
	1	6	CRB	32/58 (55%)	35/59 (59%)	0,84 [0,41; 1,76]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.
R – model random (DerSimonian & Laird).

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większy spadek średniego wyniku w skali YMRS po 6 tygodniach terapii w grupie stosującej OLN w terapii złożonej z Li lub VP w porównaniu z grupą kontrolną. Również średni spadek wyniku w skali CGI-BP-S w domenach mania oraz ogólny przebieg ChAD był istotnie statystycznie większy w badaniach, w których lekiem normotymicznym stosowanym w skojarzeniu z OLN był lit lub walproinian. W badaniu, w którym OLN stosowana była w terapii skojarzonej z CRB, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do ww. punktów końcowych (Tabela 15).

Tabela 15.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana w YMRS	2	6	Li, VP	381	192	WMD = -3,83 [-5,32; -2,33]	S
	1	3	CRB	58	59	MD = 0,44 [-2,14; 3,02]	S
	1	6	CRB	58	59	MD = -0,24 [-3,23; 2,75]	S
Zmiana w CGI-BP-S: mania	1	6	Li, VP	220	114	MD = -0,32 [-0,62; -0,02]	S
	1	6	CRB	58	59	MD = 0,02 [-0,42; 0,46]	S
Zmiana w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	1	6	Li, VP	220	114	MD = -0,31 [-0,60; -0,02]	S
	1	6	CRB	58	59	MD = 0,06 [-0,38; 0,50]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.
R – model random (DerSimonian & Laird).

6.1.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy manii dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza dostępnych danych wskazuje, że po 6 tygodniach w ramieniu LN + ARP w porównaniu z grupą LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był zarówno odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (63% vs 48%), jak również odsetek pacjentów z remisją choroby (66% vs 51%; Tabela 16).

Tabela 16.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Odpowiedź na leczenie	1	6	Li, VP	155/247 (63%)	63/130 (48%)	1,79 [1,17; 2,75]	7 [5; 27]	W
Remisja choroby	1	6	Li, VP	163/247 (66%)	66/130 (51%)	1,88 [1,22; 2,90]	7 [4; 21]	W

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Spadek średniego wyniku w skalach YMRS i CGI-BP-S w domenach mania oraz ogólny przebieg ChAD był również istotnie statystycznie większy w grupie LN + ARP niż w grupie LN + PLC (Tabela 17).

Tabela 17.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana w YMRS	1	6	Li, VP	247	130	-2,60 [-4,24; -0,96]	S
Zmiana w CGI-BP-S: mania	1	6	Li, VP	246	130	-0,30 [-0,56; -0,04]	S
Zmiana w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	1	6	Li, VP	246	130	-0,30 [-0,56; -0,04]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.1.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) wyniki raportowano po 3 tygodniach, a w drugim (Yatham 2007) po 3 i 6 tygodniach.

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w ramieniu LN + QTP w porównaniu z LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był zarówno odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (po 3 i 6 tygodniach), jak również odsetek pacjentów z remisją choroby po 3 tygodniach (Tabela 18).

Tabela 18.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Odpowiedź na leczenie	2	3	Li, VP	103/185 (56%)	77/185 (42%)	1,74 [1,15; 2,62]	8 [5; 28]	W
	1	6	Li, VP	75/104 (72%)	55/96 (57%)	1,93 [1,07; 3,48]	7 [4; 59]	W
Remisja choroby	2	3	Li, VP	90/185 (49%)	61/185 (33%)	1,90 [1,25; 2,90]	7 [4; 19]	W
	1	6	Li, VP	71/104 (68%)	55/96 (57%)	1,60 [0,90; 2,86]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Spadek średniego wyniku w skalach YMRS oraz CGI –BP-S w domenie ogólny przebieg ChAD po 3 tygodniach terapii był również istotnie statystycznie większy w grupie LN + QTP w porównaniu z LN + PLC. Zależności tej nie obserwowano po 6 tygodniach stosowania ocenianych interwencji (Tabela 19).

Tabela 19.
Wpływ na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana w YMRS	2	3	Li, VP	185	185	WMD = -3,01 [-5,44; -0,59]	S
	1	6	Li, VP	104	96	MD = -2,80 [-6,80; 1,20]	S
Zmiana w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	2	3	Li, VP	185	185	WMD = -0,42 [-0,68; -0,15]	S
	1	6	Li, VP	104	96	MD = -0,30 [-0,93; 0,33]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.2. Wpływ na objawy depresji

Ocenę wpływu analizowanych interwencji na objawy depresji przeprowadzano w poszczególnych badaniach przy użyciu skal: MADRS, HAMD-21 i CGI-BP-S, dotyczących oceny nasilenia objawów depresji, oraz skali ISST, dotyczącej oceny nasilenia skłonności samobójczych. W niniejszym rozdziale przedstawiono również dane na temat odsetka pacjentów raportujących depresję w ramach analizy działań niepożądanych.

6.2.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy depresji dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ASN a LN + PLC w zakresie odsetka pacjentów raportujących depresję w ramach

analizy bezpieczeństwa oraz zmiany wyniku w skalach CGI-BP-S (w domenie depresja), MADRS oraz ISST (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.
Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Depresja (AE) ^a	1	12	Li, VP	10/158 (6%)	5/166 (3%)	2,18 [0,73; 6,51]	NS	S
	1	52	Li, VP	5/41 (12%)	2/36 (6%)	2,36 [0,43; 13,00]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Raportowana w ramach analizy bezpieczeństwa.

Tabela 21.
Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI] ^a	GRADE
Zmiana w CGI-BP-S: depresja	1	3	Li, VP	155	163	-0,11 [-0,34; 0,11]	S
	1	12	Li, VP	155	163	0,02 [-0,25; 0,28]	S
	1	52	Li, VP	38	33	-0,03 [-0,65; 0,59]	N
Zmiana w MADRS	1	3	Li, VP	155	163	-0,62 [-2,19; 0,96]	S
	1	12	Li, VP	155	163	0,04 [-1,85; 1,93]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,53 [-3,56; 4,63]	N
Zmiana w ISST	1	3	Li, VP	155	163	0,16 [-0,27; 0,58]	S
	1	12	Li, VP	155	163	0,35 [-0,09; 0,80]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,27 [-0,81; 1,34]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Różnica obliczona przez autorów badania.

6.2.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy depresji dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech badań RCT, spośród których w jednym (Tohen 2008b) rezultaty raportowano po 3 i 6 tygodniach, a w pozostałych dwóch (Namjoshi 2004, Tohen 2002) po 6 tygodniach.

Analiza dostępnych danych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + OLN i LN + PLC po 6 tygodniach stosowania w zakresie przejścia z epizodu manii w depresję, jak również wystąpienia depresji raportowanej w ramach analizy bezpieczeństwa (Tabela 22).

Tabela 22.

Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Przejście z epizodu manii w depresję ^a	1	6	CRB	5/49 (10%)	7/50 (14%)	0,70 [0,21; 2,37]	NS	S
Depresja (AE) ^b	1	6	Li, VP	41/229 (18%)	20/115 (17%)	1,04 [0,57; 1,87]	NS	S
	1	6	CRB	1/58 (2%)	2/60 (3%)	0,51 [0,04; 5,77]	NS	S
Depresja (SAE) ^p	1	6	CRB	1/58 (2%)	0/60 (0%)	3,16 [0,13; 79,07]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

R – model random (DerSimonian & Laird).

a) Poziom początkowy MADRS ≤12 pkt., następnie MADRS ≥16 pkt. w trakcie trwania badania lub hospitalizacja z powodu pogorszenia się klinicznych objawów depresji.

b) Raportowana w analizie działań niepożądanych.

Spadek średniego wyniku w skali HAMD-21 był istotnie statystycznie większy w grupie LN + OLN w porównaniu z grupą LN + PLC. W badaniu, w którym stosowanym lekiem normotymicznym był lit lub walproinian, odnotowano także istotnie statystycznie większy spadek rezultatu w skali CGI-BP-S w domenie depresja. W odniesieniu do skali MADRS nie odnotowano różnic statystycznie znamiennej (Tabela 23).

Tabela 23.

Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana w CGI-BP-S: depresja	1	6	Li, VP	220	114	MD = -0,62 [-0,94; -0,30]	S
	1	6	CRB	58	59	MD = -0,04 [-0,37; 0,29]	S
Zmiana w HAMD-21	2	6	Li, VP	381	192	WMD = -3,91 [-5,18; -2,64]	W
Zmiana w MADRS	1	3	CRB	58	59	MD = -0,22 [-2,88; 2,44]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

R – model random (DerSimonian & Laird).

6.2.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy depresji dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza dostępnych danych wskazuje, że po 6 tygodniach leczenia w ramieniu LN + ARP w porównaniu z ramieniem LN + PLC istotnie statystycznie niższy był odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja zdefiniowana za pomocą skali MADRS (8% vs 17%; Tabela 24).

Tabela 24.
Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Depresja (wg definicji MADRS) ^a	1	6	Li, VP	19/247 (8%)	22/130 (17%)	0,41 [0,21; 0,79]	11 [7; 51]	W

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) MADRS ≥ 18 pkt. oraz ≥ 4 pkt. wzrostu w stosunku do wartości podstawowej w dowolnych dwóch kolejnych pomiarach.

Średnia różnica wyniku w skali CGI-BP-S w domenie depresja oraz w skali MADRS nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 25).

Tabela 25.
Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana w CGI-BP-S: depresja	1	6	Li, VP	247	130	-0,10 [-0,31; 0,11]	S
Zmiana w MADRS	1	6	Li, VP	246	130	-1,20 [-2,73; 0,33]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.2.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) okres interwencji wynosił 3 tygodnie, a w drugim (Yatham 2007) wyniki raportowano po 3 i 6 tygodniach.

W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + QTP a LN + PLC w zakresie odsetka pacjentów raportujących depresję w ramach analizy działań niepożądanych (Tabela 26). Nie stwierdzono również różnic odnośnie zmiany wyniku w skali MADRS (Tabela 27).

Tabela 26.
Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Depresja (AE) ^a	1	3	Li, VP	4/90 (4%)	0/100 (0%)	10,46 [0,56; 198,98]	NS	S
	1	6	Li, VP	2/106 (2%)	4/103 (4%)	0,48 [0,09; 2,66]	NS	S
Depresja (AE) ^b (wg definicji MADRS) ^a	1	3	Li, VP	14/81 (17%)	12/89 (14%)	1,34 [0,58; 3,10]	NS	S
	1	6	Li, VP	7/104 (7%)	8/96 (8%)	0,79 [0,28; 2,28]	NS	S
Depresja (SAE) ^a	1	3	Li, VP	3/90 (4%)	0/100 (0%)	8,04 [0,41; 157,82]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Raportowana w analizie działań niepożądanych.

b) Raportowana w analizie działań niepożądanych jako depresja wywołana leczeniem (*treatment-emergent*) i zdefiniowana jako MADRS ≥ 18 pkt. oraz ≥ 4 pkt. wzrostu w stosunku do pomiaru początkowego w dwóch kolejnych pomiarach lub w ostatnim pomiarze.

Tabela 27.

Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana w MADRS	2	3	Li, VP	185	185	WMD = -0,72 [-2,15; 0,70]	S
	1	6	Li, VP	104	96	MD = -1,00 [-3,00; 1,00] ^a	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wartość MD pochodzi z publikacji.

6.3. Wpływ na jakość życia

Dane dotyczące oceny jakości życia dostępne były wyłącznie dla porównania LN + ASN vs LN + PLC.

6.3.1. LN + ASN vs LN + PLC

Ocenę jakości życia dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ASN i LN + PLC w zakresie średniej zmiany wyniku w skali Q-LES-Q. Po 3 tygodniach terapii w ramieniu LN + ASN w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano natomiast istotnie statystycznie większą poprawę wyniku w skali SF-36 w komponentie psychicznym i pogorszenie w komponentie fizycznym. Różnic tych nie stwierdzono w 12. i 52. tygodniu leczenia (Tabela 28).

Tabela 28.

Wpływ na jakość życia dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI] ^a	GRADE
Zmiana w Q-LES-Q (general activities, OC)	1	3	Li, VP	155	163	1,40 [-3,46; 6,26]	S
	1	12	Li, VP	155	163	0,72 [-7,08; 8,52]	S
	1	52	Li, VP	38	33	-2,76 [-14,0; 8,50]	N
Zmiana w Q-LES-Q (satisfaction with medicine, OC)	1	3	Li, VP	155	163	-0,03 [-0,37; 0,31]	S
	1	12	Li, VP	155	163	-0,03 [-0,53; 0,47]	S
	1	52	Li, VP	38	33	-0,36 [-1,16; 0,44]	N
Zmiana w Q-LES-Q (overall life satisfaction, OC)	1	3	Li, VP	155	163	0,16 [-0,19; 0,50]	S
	1	12	Li, VP	155	163	0,23 [-0,22; 0,67]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,00 [-0,78; 0,78]	N
Zmiana w SF-36 (komponent psychiczny, OC)	1	3	Li, VP	155	163	5,22 [1,55; 8,88]	S
	1	12	Li, VP	155	163	4,04 [-1,82; 9,90]	S
	1	52	Li, VP	38	33	1,31 [-5,40; 8,02]	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI] ^a	GRADE
Zmiana w SF-36 (komponent fizyczny, OC)	1	3	Li, VP	155	163	-2,52 [-4,91; -0,13]	S
	1	12	Li, VP	155	163	-3,01 [-6,02; 0,01]	S
	1	52	Li, VP	38	33	0,61 [-4,00; 5,22]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.
 OC – *observed cases*.
 a) Różnica obliczona przez autorów badania.

6.4. Wpływ na objawy pozapiramidowe

6.4.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie objawów pozapiramidowych dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ASN a LN + PLC w zakresie odsetka pacjentów raportujących wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, jak również w podziale na poszczególne typy zdarzeń (Tabela 29).

Tabela 29.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)								
Ogółem	1	12	Li, VP	15/158 (9%)	20/166 (12%)	0,77 [0,38; 1,55]	NS	S
	1	52	Li, VP	9/41 (22%)	6/36 (17%)	1,41 [0,45; 4,43]	NS	N
Akatyzja	1	12	Li, VP	5/158 (3%)	9/166 (5%)	0,57 [0,19; 1,74]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	1/36 (3%)	1,79 [0,16; 20,66]	NS	N
Akineza	1	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS	N
Drżenie mięśniowe	1	12	Li, VP	7/158 (4%)	9/166 (5%)	0,81 [0,29; 2,23]	NS	S
	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	3/36 (8%)	0,87 [0,16; 4,60]	NS	N
Dyskinezy	1	12	Li, VP	1/158 (1%)	0/166 (0%)	3,17 [0,13; 78,43]	NS	S
	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	0/36 (0%)	6,64 [0,33; 132,97]	NS	N
Dystonia	1	12	Li, VP	3/158 (2%)	1/166 (1%)	3,19 [0,33; 31,03]	NS	S
	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS	N
Nadaktywność psychomotoryczna	1	12	Li, VP	0/158 (0%)	1/166 (1%)	0,35 [0,01; 8,61]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	0/36 (0%)	4,62 [0,21; 99,48]	NS	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Parkinsonizm	1	12	Li, VP	2/158 (1%)	1/166 (1%)	2,12 [0,19; 23,56]	NS	S
	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	2/36 (6%)	0,43 [0,04; 4,89]	NS	N
Syndrom pozapiramidowy	1	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Średnie zmiany wyników w skalach AIMS, BARS oraz SAS, dotyczących odpowiednio oceny dyskinez, nasilenia akatyzi oraz nasilenia objawów pozapiramidowych, nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 30).

Tabela 30.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)							
Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]	1	12	Li, VP	148	159	ND ^a	S
	1	52	Li, VP	41	35	0,20 [-0,06; 0,46]	N
Akatyzi: zmiana w BARS [pkt.]	1	12	Li, VP	148	159	0,10 [-0,05; 0,25]	S
	1	52	Li, VP	41	35	0,00 [-0,20; 0,20]	N
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	1	12	Li, VP	148	159	0,60 [-0,02; 1,22]	S
	1	52	Li, VP	40	36	0,90 [-0,69; 2,49]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Zmiana w każdej z grup wyniosła 0,00.

6.4.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie objawów pozapiramidowych dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (Tohen 2002, Tohen 2008b), w których czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

W badaniu, w którym jako leki normotymiczne stosowane były Li lub VP, odnotowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których doszło do wystąpienia drżenia mięśniowego (23% vs 13%), natomiast w badaniu dotyczącym skojarzonej terapii OLN i CRB nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 31).

Tabela 31.

Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)								
Drżenie mięśniowe	1	6	Li, VP	53/229 (23%)	15/115 (13%)	2,01 [1,08; 3,75]	9 [5; 53]	W
	1	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.4.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie objawów pozapiramidowych dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza wyników badania wykazała, że po 6 tygodniach leczenia w ramieniu LN + ARP istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LN + PLC był odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego ze strony układu pozapiramidowego (28% vs 14%).

Szczegółowa analiza wykazała ponadto statystycznie znamiennej wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia akatyzzji (19% vs 5%) oraz syndromu pozapiramidowego (5% vs 1%) w przypadku dodania ARP do LN. W odniesieniu do pozostałych objawów pozapiramidowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 32).

Tabela 32.

Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)								
Ogółem	1	6	Li, VP	71/253 (28%)	18/130 (14%)	2,43 [1,38; 4,28]	7 [4; 16]	W
Akatyzja	1	6	Li, VP	47/253 (19%)	7/130 (5%)	4,01 [1,76; 9,15]	7 [5; 14]	W
Drżenie mięśniowe (tremor)	1	6	Li, VP	23/253 (9%)	8/130 (6%)	1,53 [0,66; 3,51]	NS	S
Drganie mięśni (twitching)	1	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS	S
Dyskinezy	1	6	Li, VP	1/253 (<1%)	1/130 (1%)	0,51 [0,03; 8,25]	NS	S
Hipertonía	1	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS	S
Hipokineza	1	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS	S
Skurcze mięśni	1	6	Li, VP	5/253 (2%)	1/130 (1%)	2,60 [0,30; 22,50]	NS	S
Syndrom pozapiramidowy	1	6	Li, VP	12/253 (5%)	1/130 (1%)	6,42 [0,83; 49,95]	25 [14; 104]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Średnia zmiana wyniku w skali BARS, dotyczącej stopnia nasilenia akatyzi, oraz w skali SAS, dotyczącej stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych, po 6 tygodniach terapii była istotnie statystycznie większa w ramieniu LN + ARP w porównaniu z LN + PLC, świadcząc o wzroście nasilenia tych objawów (Tabela 33).

Tabela 33.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)							
Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]	1	6	Li, VP	253	130	0,18 [-0,01; 0,37]	S
Akatyzja: zmiana w BARS [pkt.]	1	6	Li, VP	253	130	0,19 [0,02; 0,36]	S
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	1	6	Li, VP	253	130	0,66 [0,16; 1,16]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.4.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie objawów pozapiramidowych dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) okres interwencji wynosił 3 tygodnie, a w drugim (Yatham 2007) wyniki raportowano po 3 i 6 tygodniach.

W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + QTP a LN + PLC w zakresie odsetka pacjentów raportujących wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, jak również w podziale na poszczególne typy zdarzeń (Tabela 34).

Tabela 34.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)								
Ogółem	1	6	Li, VP	19/106 (18%)	29/103 (28%)	0,56 [0,29; 1,07]	NS	S
Akatyzja	1	3	Li, VP	5/90 (6%)	7/100 (7%)	0,78 [0,24; 2,56]	NS	S
	1	6	Li, VP	2/106 (2%)	3/103 (3%)	0,64 [0,10; 3,92]	NS	S
Drżenie mięśniowe (tremor)	1	3	Li, VP	8/90 (9%)	5/100 (5%)	1,85 [0,58; 5,89]	NS	S
	1	6	Li, VP	7/106 (7%)	10/103 (10%)	0,66 [0,24; 1,80]	NS	S
Drganie mięśni (twitching)	1	6	Li, VP	5/90 (6%)	1/100 (1%)	5,82 [0,67; 50,83]	NS	S
Hipertonia	1	3	Li, VP	6/90 (7%)	5/100 (5%)	1,36 [0,40; 4,61]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Autorzy publikacji nie podali danych na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie średniej zmiany wyniku w skalach BARS oraz SAS dotyczących odpowiednio nasilenia akatyzy oraz nasilenia objawów pozapiramidowych (Tabela 35).

Tabela 35.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)							
Akatyzja: zmiana w BARS [pkt.]	1	3	Li, VP	90	100	-0,40	N
	1	3	Li, VP	106	103	0,00	N
	1	6	Li, VP	106	103	0,00	N
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	1	3	Li, VP	90	100	-0,70	N
	1	3	Li, VP	106	103	0,00	N
	1	6	Li, VP	106	103	-0,10	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.5. Wpływ na objawy metaboliczne

6.5.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

Analiza wyników badań wykazała, że po 12 tygodniach leczenia w ramieniu LN + ASN istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LN + PLC był odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała (5% vs 1%) oraz wzrost masy ciała o co najmniej 7% (20% vs 5%). Po upływie 52 tygodni terapii różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, aczkolwiek może to być związane z małą liczebnością próby (Tabela 36).

Tabela 36.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne								
Wzrost masy ciała	1	12	Li, VP	8/158 (5%)	1/166 (1%)	8,80 [1,09; 71,19]	22 [12; 118]	W
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	0/36 (0%)	4,62 [0,21; 99,48]	NS	N
Wzrost masy ciała ≥7%	1	12	Li, VP	31/158 (20%)	9/166 (5%)	4,26 [1,96; 9,27]	7 [4; 14]	W
	1	52	Li, VP	15/41 (37%)	7/36 (19%)	2,39 [0,84; 6,77]	NS	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Zespół metaboliczny ^a	1	12	Li, VP	22/158 (14%)	27/166 (16%)	0,83 [0,45; 1,53]	NS	S
	1	52	Li, VP	7/41 (17%)	8/36 (22%)	0,72 [0,23; 2,23]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Liczba osób spełniających kryteria *National Cholesterol Education Program Criteria for Metabolic Syndrome*.

Średni wzrost masy ciała po 12 tygodniach terapii był istotnie statystycznie większy w ramieniu LN + ASN w porównaniu z ramieniem LN + PLC, natomiast po 52 tygodniach leczenia różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Poziom trójglicerydów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu LN + ASN w porównaniu z ramieniem LN + PLC w 12. tygodniu terapii, niemniej jednak różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej podczas dalszej obserwacji. Zarówno w 12., jak i w 52. tygodniu leczenia obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost poziomu glukozy na czczo w ramieniu LN + ASN w porównaniu z grupą kontrolną. W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie wpływu ocenianych interwencji na poziom cholesterolu, w tym frakcji HDL i LDL (Tabela 37).

Tabela 37.

Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Zmiana masy ciała [kg]	1	12	Li, VP	158	166	1,60 [0,85; 2,35]	S
	1	52	Li, VP	41	36	1,80 [-0,34; 3,94]	N
Zmiana poziomu cholesterolu [mg/dl]	1	12	Li, VP	158	166	-2,90 [-10,38; 4,58]	N
	1	52	Li, VP	41	36	-1,40 [-20,21; 17,41]	N
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	1	12	Li, VP	158	166	2,80 [-1,30; 6,90]	N
	1	52	Li, VP	41	36	2,00 [-11,76; 15,76]	N
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	1	12	Li, VP	158	166	-1,10 [-3,25; 1,05]	N
	1	52	Li, VP	41	36	-1,60 [-5,91; 2,71]	N
Zmiana poziomu TG [mg/dl] ^a	1	12	Li, VP	158	166	-37,20 [-58,76; -15,64]	S
	1	52	Li, VP	41	36	-21,60 [-71,15; 27,95]	N
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl]	1	12	Li, VP	158	166	9,20 [2,22; 16,18]	S
	1	52	Li, VP	41	36	15,40 [5,95; 24,85]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.5.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (Tohen 2002, Tohen 2008b), w których czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza wyników wykazała, że w badaniu, w którym stosowanymi lekami normotymicznymi były Li lub VP po 6 tygodniach leczenia w ramieniu LN + OLN w porównaniu z ramieniem LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których doszło do wzrostu masy ciała (26% vs 7%). Zależności takiej nie zaobserwowano w badaniu, w którym lekiem normotymicznym stosowanym w skojarzeniu z OLN była karbamazepina (CRB). Z kolei wzrost masy ciała o co najmniej 7% oraz podwyższony poziom trójglicerydów na czczo istotnie statystycznie częściej obserwowano w przypadku stosowania OLN w połączeniu z CRB niż w przypadku stosowania CRB + PLC. Wykazano istotnie statystycznie większy wzrost apetytu w ramieniu, w którym przyjmowano OLN w połączeniu z Li lub VP, w porównaniu z grupą kontrolną (24% vs 8%; Tabela 38).

Tabela 38.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne								
Wzrost masy ciała	1	6	Li, VP	60/229 (26%)	8/115 (7%)	4,75 [2,18; 10,32]	5 [3; 8]	W
	1	6	CRB	1/58 (2%)	3/60 (5%)	0,33 [0,03; 3,30]	NS	S
Wzrost masy ciała ≥7%	1	6	CRB	14/57 (25%)	2/59 (3%)	9,28 [2,00; 43,01]	4 [3; 11]	W
Zwiększenie apetytu	1	6	Li, VP	54/229 (24%)	9/115 (8%)	3,63 [1,72; 7,66]	6 [4; 11]	W
	1	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS	S
Zwiększone pragnienie	1	6	Li, VP	23/229 (10%)	7/115 (6%)	1,72 [0,72; 4,14]	NS	S
Podwyższony poziom glukozy we krwi na czczo	1	6	CRB	4/52 (8%)	1/44 (2%)	3,58 [0,39; 33,31]	NS	N
Podwyższony poziom cholesterolu	1	6	CRB	6/24 (25%)	2/25 (8%)	3,83 [0,69; 21,30]	NS	N
Podwyższony poziom LDL	1	6	CRB	7/26 (27%)	6/30 (20%)	1,47 [0,42; 5,12]	NS	N
Obniżony poziom HDL	1	6	CRB	1/24 (4%)	2/18 (11%)	0,35 [0,03; 4,17]	NS	N
Podwyższony poziom TG na czczo	1	6	CRB	7/34 (21%)	1/31 (3%)	7,78 [0,90; 67,36]	5 [3; 41]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.
R – model random (DerSimonian & Laird).

Niezależnie od rodzaju LN, średni wzrost masy ciała po 6 tygodniach terapii był istotnie statystycznie większy w ramieniu LN + OLN niż w ramieniu LN + PLC, ponadto w przypadku dodania OLN do CRB obserwowano również istotny statystycznie wzrost poziomu trójglicerydów na czczo. Nie odnotowano natomiast różnic w zakresie wpływu ocenianych interwencji na poziom cholesterolu (w tym frakcji HDL i LDL) oraz poziom glukozy na czczo (Tabela 39).

Tabela 39.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Zmiana masy ciała [kg]	1	6	Li, VP	219	113	MD = 2,85 [2,24; 3,46]	S
	1	6	CRB	57	59	MD = 2,60 [1,56; 3,64]	S
Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/l]	1	6	CRB	57	59	MD = 0,19 [-0,16; 0,54]	N
Zmiana poziomu LDL [mmol/l]	1	6	CRB	57	56	MD = -0,12 [-0,44; 0,20]	N
Zmiana poziomu HDL [mmol/l]	1	6	CRB	57	56	MD = 0,01 [-0,07; 0,09]	N
Zmiana poziomu TG [mmol/l]	1	6	CRB	57	57	MD = 0,49 [0,05; 0,93]	N
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/l]	1	6	CRB	56	52	MD = 0,10 [-0,31; 0,51]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.5.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza wyników badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ARP a LN + PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała o co najmniej 7% oraz wzrost średniej masy ciała po 6 tygodniach terapii (Tabela 40 i Tabela 41).

Tabela 40.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne								
Wzrost masy ciała $\geq 7\%$	1	6	Li, VP	7/253 (3%)	5/130 (4%)	0,71 [0,22; 2,29]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 41.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Zmiana masy ciała [kg]	1	6	Li, VP	253	130	0,32 [-0,37; 1,01]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.5.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) okres interwencji wynosił 3 tygodnie, a w drugim (Yatham 2007) wyniki raportowano po 3 i 6 tygodniach.

Analiza wyników badań wykazała, że po 6 tygodniach leczenia w ramieniu LN + QTP w porównaniu z ramieniem LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała o co najmniej 7% (21% vs 7%; Tabela 42).

Tabela 42.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne								
Wzrost masy ciała	1	6	Li, VP	11/106 (10%)	4/103 (4%)	2,87 [0,88; 9,31]	NS	S
Wzrost masy ciała $\geq 7\%$	1	3	Li, VP	4/90 (4%)	1/100 (1%)	4,60 [0,50; 41,99]	NS	S
	1	6	Li, VP	22/106 (21%)	7/103 (7%)	3,59 [1,46; 8,83]	7 [4; 20]	W

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Średni wzrost masy ciała po 3 tygodniach terapii był istotnie statystycznie większy w ramieniu LN + QTP niż w ramieniu LN + PLC. Nie podano natomiast danych odnośnie istotności statystycznej różnic obserwowanych po 6 tygodniach leczenia (Tabela 43).

Tabela 43.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Zmiana masy ciała [kg]	1	3	Li, VP	90	100	1,24 [0,42; 2,06]	S
	1	3	Li, VP	106	103	1,50	N
	1	6	Li, VP	106	103	2,00	N
	1	6	Li, VP	106	103	0,00	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.6. Wpływ na poziom prolaktyny

6.6.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na zmianę poziomu prolaktyny dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza

randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji. W żadnym z analizowanych okresów interwencji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie zmiany poziomu prolaktyny (Tabela 44).

Tabela 44.

Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]	1	12	Li, VP	158	166	-2,53 [-7,59; 2,53]	N
	1	52	Li, VP	41	36	5,34 [-2,15; 12,83]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.6.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na zmianę poziomu prolaktyny dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (Tohen 2002, Tohen 2008b), w których czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza wyników badań wykazała, że po 6 tygodniach leczenia w ramieniu LN + OLN w porównaniu z ramieniem LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których doszło do wzrostu poziomu prolaktyny (19% vs 4%; Tabela 45). Średnia zmiana poziomu prolaktyny po 6 tygodniach terapii nie różniła się natomiast pomiędzy grupami (Tabela 46).

Tabela 45.

Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Podwyższony poziom prolaktyny ^a	1	6	Li, VP	44/229 (19%)	5/115 (4%)	5,23 [2,01; 13,59]	6 [4; 11]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Górna granica normy wynosi 0,81 nmol/l dla mężczyzn, 1,05 nmol/l dla kobiet.

Tabela 46.

Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu prolaktyny [µg/l]	1	6	CRB	48	51	13,92 [-2,70; 30,54]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.6.3. LN + ARP vs LN + PLC

We włączonym do analizy klinicznej badaniu dla porównania LN + ARP vs LN + PLC nie raportowano danych nt. wpływu ocenianych interwencji na poziom prolaktyny.

6.6.4. LN + QTP vs LN + PLC

W żadnym z włączonych do analizy klinicznej badań dla porównania LN + QTP vs LN + PLC nie raportowano danych nt. wpływu ocenianych interwencji na poziom prolaktyny.

6.7. Pozostałe działania niepożądane

6.7.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

Analiza wyników badania wykazała, że po 12 tygodniach leczenia w ramieniu LN + ASN w porównaniu z ramieniem LN + PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego uznanego za powiązane z terapią (50% vs 37%). Po 52 tygodniach różnica ta nie była statystycznie znamienne.

Szczegółowa analiza wykazała, że w grupie LN + ASN w porównaniu z LN + PLC po 12 tygodniach terapii istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów doświadczających uspokojenia polekowego (13% vs 6%), senności (11% vs 4%) oraz hipestezji w obrębie jamy ustnej (6% vs 1%), a jednocześnie niższy odsetek chorych z biegunką (2% vs 7%). Po 52 tygodniach stosowania ocenianych interwencji ww. różnice nie były statystycznie znamienne.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ASN a LN + PLC odnośnie ciężkich działań niepożądanych, w tym również tych uznanych za związane z przyjmowaną terapią (Tabela 47).

Tabela 47.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
SAEs								
Ogółem	1	12	Li, VP	21/158 (13%)	24/166 (14%)	0,91 [0,48; 1,70]	NS	S
	1	52	Li, VP	9/41 (22%)	4/36 (11%)	2,25 [0,63; 8,06]	NS	N
Ogółem (TR)	1	12	Li, VP	8/158 (5%)	5/166 (3%)	1,72 [0,55; 5,37]	NS	S
	1	52	Li, VP	5/41 (12%)	1/36 (3%)	4,86 [0,54; 43,73]	NS	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
AEs								
Ogółem	1	12	Li, VP	116/158 (73%)	114/166 (69%)	1,26 [0,78; 2,04]	NS	S
	1	52	Li, VP	32/41 (78%)	25/36 (69%)	1,56 [0,56; 4,36]	NS	N
Ogółem (TR)	1	12	Li, VP	79/158 (50%)	62/166 (37%)	1,68 [1,08; 2,61]	NNH = 7 [4; 51]	W
	1	52	Li, VP	21/41 (51%)	13/36 (36%)	1,86 [0,74; 4,64]	NS	N
Inne								
Uspokojenie polekowe	1	12	Li, VP	21/158 (13%)	10/166 (6%)	2,39 [1,09; 5,25]	NNH = 13 [7; 117]	W
	1	52	Li, VP	6/41 (15%)	2/36 (6%)	2,91 [0,55; 15,46]	NS	N
Senność	1	12	Li, VP	18/158 (11%)	7/166 (4%)	2,92 [1,18; 7,20]	NNH = 13 [7; 73]	W
	1	52	Li, VP	6/41 (15%)	3/36 (8%)	1,89 [0,44; 8,16]	NS	N
Zawroty głowy	1	12	Li, VP	8/158 (5%)	5/166 (3%)	1,72 [0,55; 5,37]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS	N
Niepokój, lęk	1	12	Li, VP	4/158 (3%)	8/166 (5%)	0,51 [0,15; 1,74]	NS	S
	1	52	Li, VP	4/41 (10%)	4/36 (11%)	0,86 [0,20; 3,74]	NS	N
Pobudzenie	1	12	Li, VP	10/158 (6%)	9/166 (5%)	1,18 [0,47; 2,98]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	1/36 (3%)	1,79 [0,16; 20,66]	NS	N
Rozdrażnienie	1	12	Li, VP	4/158 (3%)	3/166 (2%)	1,41 [0,31; 6,41]	NS	S
	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS	N
Bezsenność	1	12	Li, VP	20/158 (13%)	16/166 (10%)	1,36 [0,68; 2,73]	NS	S
	1	52	Li, VP	8/41 (20%)	5/36 (14%)	1,50 [0,44; 5,09]	NS	N
Biegunka	1	12	Li, VP	3/158 (2%)	12/166 (7%)	0,25 [0,07; 0,90]	NNT = 19 [11; 118]	W
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	5/36 (14%)	0,32 [0,06; 1,75]	NS	N
Ból gardłowo-krtaniowy	1	12	Li, VP	1/158 (1%)	3/166 (2%)	0,35 [0,04; 3,36]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	3/36 (8%)	0,56 [0,09; 3,58]	NS	N
Ból głowy	1	12	Li, VP	22/158 (14%)	23/166 (14%)	1,01 [0,54; 1,89]	NS	S
	1	52	Li, VP	8/41 (20%)	6/36 (17%)	1,21 [0,38; 3,90]	NS	N
Ból mięśni	1	12	Li, VP	3/158 (2%)	3/166 (2%)	1,05 [0,21; 5,29]	NS	S
	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS	N
Ból pleców	1	12	Li, VP	1/158 (1%)	5/166 (3%)	0,21 [0,02; 1,78]	NS	S
Gorączka	1	12	Li, VP	0/158 (0%)	2/166 (1%)	0,21 [0,01; 4,36]	NS	S
	1	52	Li, VP	0/41 (0%)	2/36 (6%)	0,17 [0,01; 3,58]	NS	N
Hipestezja w obrębie jamy ustnej	1	12	Li, VP	9/158 (6%)	1/166 (1%)	9,97 [1,25; 79,60]	NNH = 19 [11; 77]	W
	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS	N
Kaszel	1	12	Li, VP	3/158 (2%)	4/166 (2%)	0,78 [0,17; 3,56]	NS	S

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Nudności	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	3/36 (8%)	0,28 [0,03; 2,77]	NS	N
	1	12	Li, VP	10/158 (6%)	10/166 (6%)	1,05 [0,43; 2,61]	NS	S
Suchość w ustach	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	2/36 (6%)	1,34 [0,21; 8,52]	NS	N
	1	12	Li, VP	4/158 (3%)	5/166 (3%)	0,84 [0,22; 3,17]	NS	S
Wymioty	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	3/36 (8%)	0,87 [0,16; 4,60]	NS	N
	1	12	Li, VP	6/158 (4%)	2/166 (1%)	3,24 [0,64; 16,28]	NS	S
Wysypka	1	52	Li, VP	4/41 (10%)	2/36 (6%)	1,84 [0,32; 10,68]	NS	N
	1	12	Li, VP	3/158 (2%)	3/166 (2%)	1,05 [0,21; 5,29]	NS	S
Zaparcia	1	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS	N
	1	12	Li, VP	5/158 (3%)	7/166 (4%)	0,74 [0,23; 2,39]	NS	S
Zgony	1	52	Li, VP	4/41 (10%)	1/36 (3%)	3,78 [0,40; 35,52]	NS	N
	1	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
	1	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

Tabela 48.

Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana ALT [U/l]	1	12	Li, VP	158	166	-1,40 [-6,98; 4,18]	N
	1	52	Li, VP	41	36	4,60 [-4,29; 13,49]	N
Zmiana AST [U/l]	1	12	Li, VP	158	166	-0,80 [-4,47; 2,87]	N
	1	52	Li, VP	41	36	-0,40 [-6,37; 5,57]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.7.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (Tohen 2002, Tohen 2008b), w których czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi raportowano tylko w badaniu oceniającym OLN w terapii dodanej do CRB, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 6 tygodniach terapii, przy czym z uwagi na małą liczebność próby uzyskany wynik cechuje się niską precyzją.

Stosowanie OLN w terapii złożonej z Li lub VP zamiast Li/VP + PLC związane jest z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia:

- senności (52% vs 27%),

- suchości w ustach (32% vs 8%),
- zaburzeń mowy (7% vs 1%),
- zawrotów głowy (14% vs 7%).

Stosowanie CRB + OLN zamiast CRB + PLC prowadziło natomiast do istotnej statystycznie redukcji wystąpienia zapań (0% vs 10%). Nie odnotowano wzrostu odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w związku ze stosowaniem CRB + OLN zamiast CRB + PLC (Tabela 49).

Tabela 49.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
SAEs^a								
Ogółem	1	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS	S
Infekcja adenowirusowa	1	6	CRB	0/58 (0%)	1/60 (2%)	0,34 [0,01; 8,49]	NS	S
Kamica nerkowa	1	6	CRB	1/58 (2%)	0/60 (0%)	3,16 [0,13; 79,07]	NS	S
AEs								
Ogółem	1	6	CRB	37/58 (64%)	32/60 (53%)	1,54 [0,74; 3,22]	NS	S
Inne								
Astenia	1	6	Li, VP	42/229 (18%)	15/115 (13%)	1,50 [0,79; 2,83]	NS	S
Bezsenność	1	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS	S
Biegunka	1	6	Li, VP	27/229 (12%)	17/115 (15%)	0,77 [0,40; 1,48]	NS	S
Ból głowy	1	6	Li, VP	36/229 (16%)	21/115 (18%)	0,83 [0,46; 1,51]	NS	S
	1	6	CRB	5/58 (9%)	5/60 (8%)	1,04 [0,28; 3,79]	NS	S
Krwawienie maciczne	1	6	CRB	0/36 (0%)	1/32 (3%)	0,29 [0,01; 7,32]	NS	S
Niepokój, lęk	1	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS	S
Niewyraźne widzenie	1	6	CRB	4/58 (7%)	1/60 (2%)	4,37 [0,47; 40,33]	NS	S
Nudności	1	6	CRB	1/58 (2%)	4/60 (7%)	0,25 [0,03; 2,27]	NS	S
Senność	1	6	Li, VP	118/229 (52%)	31/115 (27%)	2,88 [1,77; 4,69]	NNH = 4 [2; 7]	W
	1	6	CRB	9/58 (16%)	8/60 (13%)	1,19 [0,43; 3,34]	NS	S
Suchość w ustach	1	6	Li, VP	73/229 (32%)	9/115 (8%)	5,51 [2,64; 11,49]	NNH = 4 [3; 6]	W
	1	6	CRB	5/58 (9%)	1/60 (2%)	5,57 [0,63; 49,18]	NS	S
Tachykardia	1	6	CRB	2/58 (3%)	0/60 (0%)	5,35 [0,25; 113,95]	NS	S

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Trądzik	1	6	CRB	0/58 (0%)	2/60 (3%)	0,20 [0,01; 4,26]	NS	S
Upławy	1	6	CRB	1/36 (3%)	0/32 (0%)	2,75 [0,11; 69,83]	NS	S
Uspokojenie polekowe	1	6	CRB	3/58 (5%)	1/60 (2%)	3,22 [0,32; 31,87]	NS	S
Wymioty	1	6	CRB	2/58 (3%)	0/60 (0%)	5,35 [0,25; 113,95]	NS	S
Wysypka	1	6	CRB	3/58 (5%)	0/60 (0%)	7,63 [0,39; 151,06]	NS	S
Zaburzenia mowy	1	6	Li, VP	15/229 (7%)	1/115 (1%)	7,99 [1,04; 61,27]	NNH = 17 [10; 48]	W
Zaparcia	1	6	CRB	0/58 (0%)	6/60 (10%)	0,07 [0,004; 1,30]	NNT = 10 [6; 53]	S
Zawroty głowy	1	6	Li, VP	31/229 (14%)	8/115 (7%)	2,09 [0,93; 4,72]	NNH = 15 [7; 634]	S
	1	6	CRB	3/58 (5%)	2/60 (3%)	1,58 [0,25; 9,83]	NS	S
Zdenerwowanie	1	6	Li, VP	24/229 (10%)	17/115 (15%)	0,67 [0,35; 1,31]	NS	S
Zmęczenie	1	6	CRB	1/58 (2%)	2/60 (3%)	0,51 [0,04; 5,77]	NS	S
Zwiększony poziom ALT	1	6	CRB	4/58 (7%)	0/60 (0%)	9,99 [0,53; 189,85]	NS	N
Zgony	1	6	CRB	0/58 (0%)	0/60 (0%)	ND	ND	ND

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

R – model random (DerSimonian & Laird).

a) W ramach analizy SAEs raportowano także wystąpienie depresji, wyniki przedstawiono w Rozdz. 6.2.2.

6.7.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Po 6 tygodniach terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ARP i LN + PLC w zakresie wpływu na odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane (62% vs 54%). Podobne rezultaty przyniosła analiza szczegółowa. Nie odnotowano także wzrostu częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w związku ze stosowaniem LN + ARP zamiast LN + PLC (Tabela 50).

Tabela 50.

Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
SAEs								
Ogółem	1	6	Li, VP	8/253 (3%)	3/130 (2%)	1,38 [0,36; 5,30]	NS	S
AEs								
Ogółem	1	6	Li, VP	157/253 (62%)	70/130 (54%)	1,40 [0,91; 2,15]	NS	S
Inne								
Bezsennaść	1	6	Li, VP	20/253 (8%)	5/130 (4%)	2,15 [0,79; 5,86]	NS	S
Biegunka	1	6	Li, VP	11/253 (4%)	7/130 (5%)	0,80 [0,30; 2,11]	NS	S
Ból głowy	1	6	Li, VP	14/253 (6%)	8/130 (6%)	0,89 [0,36; 2,19]	NS	S
Nudności	1	6	Li, VP	21/253 (8%)	6/130 (5%)	1,87 [0,74; 4,76]	NS	S
Zgony	1	6	Li, VP	0/253 (0%)	0/130 (0%)	ND	ND	ND

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.7.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) okres interwencji wynosił 3 tygodnie, a w drugim (Yatham 2007) wyniki raportowano po 6 tygodniach.

W odnalezionych badaniach nie podano informacji nt. odsetka pacjentów doświadczających co najmniej jednego dowolnego działania niepożądanego. Szczegółowa analiza wykazała natomiast, że stosowanie LN + QTP zamiast LN + PLC prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów z:

- astenią po 3 tyg. (11% vs 3%),
- hipotonią ortostatyczną po 3 tyg. (11% vs 3%),
- sennością po 3 i 6 tyg. (40% vs 10% oraz 28% vs 9%),
- suchością w ustach po 3 i 6 tyg. (19% vs 4% oraz 20% vs 2%).

Nie odnotowano wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w związku ze stosowaniem LN + QTP zamiast LN + PLC (Tabela 51).

Tabela 51.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
SAEs^a								
Ogółem	1	6	Li, VP	2/106 (2%)	7/103 (7%)	0,26 [0,05; 1,30]	NS	S
Inne								
Astenia	1	3	Li, VP	10/90 (11%)	3/100 (3%)	4,04 [1,08; 15,19]	12 [6; 123]	W
	1	6	Li, VP	9/106 (8%)	5/103 (5%)	1,82 [0,59; 5,62]	NS	S
Bezsennność	1	6	Li, VP	7/106 (7%)	8/103 (8%)	0,84 [0,29; 2,41]	NS	S
Biegunka	1	6	Li, VP	7/106 (7%)	7/103 (7%)	0,97 [0,33; 2,87]	NS	S
Ból brzucha	1	6	Li, VP	9/106 (8%)	4/103 (4%)	2,30 [0,68; 7,71]	NS	S
Ból głowy	1	3	Li, VP	24/90 (27%)	21/100 (21%)	1,37 [0,70; 2,68]	NS	S
	1	6	Li, VP	10/106 (9%)	5/103 (5%)	2,04 [0,67; 6,19]	NS	S
Hipotonia ortostatyczna	1	3	Li, VP	10/90 (11%)	3/100 (3%)	4,04 [1,08; 15,19]	12 [6; 123]	W
Niestrawność	1	3	Li, VP	6/90 (7%)	5/100 (5%)	1,36 [0,40; 4,61]	NS	S
Katar	1	3	Li, VP	6/90 (7%)	3/100	2,31 [0,56; 9,52]	NS	S
Nudności	1	3	Li, VP	8/90 (9%)	7/100 (7%)	1,30 [0,45; 3,73]	NS	S
Pobudzenie	1	3	Li, VP	7/90 (8%)	5/100 (5%)	1,60 [0,49; 5,24]	NS	S
Senność	1	3	Li, VP	36/90 (40%)	10/100 (10%)	6,00 [2,76; 13,06]	3 [2; 5]	W
	1	6	Li, VP	30/106 (28%)	9/103 (9%)	4,12 [1,85; 9,21]	5 [3; 10]	W
Suchość w ustach	1	3	Li, VP	17/90 (19%)	4/100 (4%)	5,59 [1,80; 17,32]	6 [4; 16]	W
	1	6	Li, VP	21/106 (20%)	2/103 (2%)	12,48 [2,84; 54,74]	5 [3; 10]	W
Zapalenie gardła	1	3	Li, VP	8/90 (9%)	3/100 (3%)	3,15 [0,81; 12,28]	NS	S
Zaparcia	1	3	Li, VP	8/90 (9%)	5/100 (5%)	1,85 [0,58; 5,89]	NS	S
	1	6	Li, VP	11/106 (10%)	6/103 (6%)	1,87 [0,67; 5,27]	NS	S
Zawroty głowy	1	3	Li, VP	9/90 (10%)	6/100 (6%)	1,74 [0,59; 5,10]	NS	S
	1	6	Li, VP	9/106 (8%)	7/103 (7%)	1,27 [0,46; 3,55]	NS	S
Zgony	1	3	Li, VP	0/90 (0%)	0/100 (%)	ND	ND	ND
	1	6	Li, VP	0/106 (0%)	1/103 (1%)	0,32 [0,01; 7,97]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) W ramach analizy SAEs raportowano także wystąpienie depresji, wyniki przedstawiono w Rozdz. 6.2.4.

Tabela 52.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu tyroksyny [nmol/l]	1	3	Li, VP	90	100	-21,69	N
Zmiana poziomu TSH [nmol/l]	1	3	Li, VP	90	100	0,17	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.8. Wpływ na utratę z badania

6.8.1. LN + ASN vs LN + PLC

Analizę utraty z badania dla porównania LN + ASN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Szegedi 2012, na które składała się 12-tygodniowa faza randomizowana oraz 40-tygodniowa faza kontynuacji.

Analiza wyników badania wskazuje na brak różnic w zakresie wpływu na utratę z badania ogółem po 12 i 52 tygodniach terapii LN + ASN w porównaniu z LN + PLC. Szczegółowa analiza przyczyn utraty z badania wykazała, że po 12 tygodniach w ramieniu LN + ASN istotnie statystycznie mniej pacjentów utracono z badania z powodu braku skuteczności terapii niż w grupie LN + PLC (8% vs 16%). Z kolei po 52 tygodniach terapii istotnie statystycznie więcej pacjentów w ramieniu LN + ASN w porównaniu z ramieniem LN + PLC przerywało leczenie z powodu działań niepożądanych (24% vs 8%, Tabela 53).

Tabela 53.
Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + ASN vs LN + PLC

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Utrata z badania								
Ogółem	1	12	Li, VP	98/159 (62%)	112/167 (67%)	0,79 [0,50; 1,24]	NS	S
	1	52	Li, VP	22/41 (54%)	21/36 (58%)	0,83 [0,34; 2,04]	NS	N
Z powodu braku skuteczności	1	12	Li, VP	13/159 (8%)	27/167 (16%)	0,46 [0,23; 0,93]	NNT = 13 [7; 104]	W
	1	52	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS	N
Z powodu AEs	1	12	Li, VP	25/159 (16%)	19/167 (11%)	1,45 [0,77; 2,76]	NS	S
	1	52	Li, VP	10/41 (24%)	3/36 (8%)	3,55 [0,89; 14,11]	NNH = 6 [3; 907]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.8.2. LN + OLN vs LN + PLC

Analizę utraty z badania dla porównania LN + OLN vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech badań RCT (Namjoshi 2004, Tohen 2002, Tohen 2008b), w których czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni.

Analiza wyników badań, w których stosowanymi lekami normotymicznymi były Li lub VP, wykazała brak różnic pomiędzy Li/VP + OLN oraz Li/VP + PLC w zakresie wpływu na utratę z badania ogółem po 6 tygodniach. Szczegółowa analiza przyczyn utraty wykazała, że istotnie statystycznie mniej pacjentów utracono z badania z powodu braku skuteczności terapii w ramieniu Li/VP + OLN niż w grupie kontrolnej (3% vs 12%), natomiast utrata z badania z powodu wystąpienia działań

niepożądanych była istotnie statystycznie większa (11% vs 2%). W badaniu, w którym pacjenci otrzymywali CRB, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami zarówno w zakresie utraty z badania ogółem, jak i w odniesieniu do utraty z badania z powodu braku skuteczności i wystąpienia działań niepożądanych, należy jednak dodać, iż przyczyną tego mogła być zbyt mała liczebność próby (Tabela 54).

Tabela 54.
Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + OLN vs LN + PLC

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Utrata z badania								
Ogółem	2	6	Li, VP	132/453 (29%)	67/227 (30%)	0,98 [0,69; 1,39]	NS	S
	1	6	CRB	15/58 (26%)	18/60 (30%)	0,81 [0,36; 1,82]	NS	S
Z powodu braku skuteczności	1	6	Li, VP	7/229 (3%)	14/115 (12%)	0,23 [0,09; 0,58]	NNT = 11 [7; 37]	W
	1	6	CRB	2/58 (3%)	2/60 (3%)	1,04 [0,14; 7,61]	NS	S
Z powodu AEs	1	6	Li, VP	25/229 (11%)	2/115 (2%)	6,92 [1,61; 29,77]	NNH = 10 [7; 22]	W
	1	6	CRB	5/58 (9%)	5/60 (8%)	1,04 [0,28; 3,79]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.
R – model random (DerSimonian & Laird).

6.8.3. LN + ARP vs LN + PLC

Analizę utraty z badania dla porównania LN + ARP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Vieta 2008, w którym czas podawania interwencji wynosił 6 tygodni. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie utraty z badania ogółem, jak również z powodu braku skuteczności i z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Tabela 55).

Tabela 55.
Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + ARP vs LN + PLC

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Utrata z badania								
Ogółem	1	6	Li, VP	54/253 (21%)	20/131 (15%)	1,51 [0,86; 2,64]	NS	S
Z powodu braku skuteczności	1	6	Li, VP	12/253 (5%)	6/131 (5%)	1,04 [0,38; 2,83]	NS	S
Z powodu AEs	1	6	Li, VP	23/253 (9%)	7/131 (5%)	1,77 [0,74; 4,24]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.8.4. LN + QTP vs LN + PLC

Analizę utraty z badanie dla porównania LN + QTP vs LN + PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT, spośród których w jednym (Sachs 2004) okres interwencji wynosił 3 tygodnie, a w drugim (Yatham 2007) wyniki raportowano po 6 tygodniach stosowania terapii.

W żadnym z analizowanych okresów interwencji różnica pomiędzy grupą LN + QTP a grupą LN + PLC w zakresie utraty z badania ogółem, jak również z powodu braku skuteczności i wystąpienia działań niepożądanych, nie była statystycznie istotna (Tabela 56).

Tabela 56.
Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + QTP vs LN + PLC

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Utrata z badania								
Ogółem	1	3	Li, VP	35/90 (38%)	51/100 (51%)	0,60 [0,34; 1,07]	NS	S
	1	6	Li, VP	35/106 (33%)	41/105 (39%)	0,77 [0,44; 1,35]	NS	S
Z powodu braku skuteczności	1	3	Li, VP	7/91 (8%)	14/100 (14%)	0,51 [0,20; 1,33]	NS	S
	1	6	Li, VP	3/106 (3%)	2/105 (2%)	1,50 [0,25; 9,16]	NS	S
Z powodu AEs	1	3	Li, VP	5/91 (5%)	6/100 (6%)	0,91 [0,27; 3,09]	NS	S
	1	6	Li, VP	2/106 (2%)	6/105 (6%)	0,32 [0,06; 1,61]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

7. PORÓWNANIE POŚREDNIE

Wyniki analizy homogeniczności badań wykazały, że z uwagi na różnice w zakresie długości okresu interwencji, rodzaju stosowanego leku normotymicznego oraz wyników uzyskiwanych w grupach kontrolnych poszczególnych badań, porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ww. parami interwencji jest nieuprawnione (Rozdz. 5.2.1.5). W poniższej tabeli (Tabela 57) przedstawiono zestawienie wyników porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem placebo. Zaprezentowano dane dotyczące punktów końcowych, dla których w przynajmniej jednym porównaniu uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami oraz innych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.

Tabela 57.

Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla skuteczności (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC				LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC		LN + QTP vs LN + PLC			
	3 tyg.		12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg.		6 tyg.	
	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH
Odpowiedź na leczenie	1,41 [0,87; 2,27]	NS	1,75 [1,11; 2,74]	NNT = 8 [5; 38]	2,59 [1,63; 4,13]	NNT = 5 [3; 9]	1,79 [1,17; 2,75]	NNT = 7 [5; 27]	1,74 [1,15; 2,62]	NNT = 8 [5; 28]	1,93 [1,07; 3,48]	NNT = 7 [4; 59]
Remisja choroby	1,85 [1,12; 3,05]	NNT = 9 [5; 43]	1,77 [1,12; 2,81]	NNT = 8 [5; 38]	1,91 [1,16; 3,17]	NNT = 7 [5; 39]	1,88 [1,22; 2,90]	NNT = 7 [4; 21]	1,90 [1,25; 2,90]	NNT = 7 [4; 19]	1,60 [0,90; 2,86]	NS
Pogorszenie manii (raportowane jako AE)	bd	bd	0,77 [0,35; 1,68]	NS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Depresja (raportowana jako AE)	bd	bd	2,18 [0,73; 6,51]	NS	1,04 [0,57; 1,87]	NS	bd	bd	10,46 [0,56; 198,98]	NS	0,48 [0,09; 2,66]	NS
Depresja (raportowana jako SAE)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8,04 [0,41; 157,82]	NS	bd	bd
Depresja (wg definicji MADRS)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,41 [0,21; 0,79] ^a	NNT = 11 [7; 51]	1,34 [0,58; 3,10] ^b	NS	0,79 [0,28; 2,28] ^b	NS

a) MADRS ≥ 18 pkt. oraz ≥ 4 pkt. wzrostu w stosunku do wartości podstawowej w dowolnych dwóch kolejnych pomiarach.b) Raportowana jako depresja wywołana leczeniem, zdefiniowana jako MADRS ≥ 18 pkt. oraz ≥ 4 pkt. wzrostu w stosunku do pomiaru początkowego w dwóch kolejnych pomiarach lub w ostatnim pomiarze.

Tabela 58.

Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla skuteczności (ciągłe PK)

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC		LN + OLN vs LN + PLC	LN + ARP vs LN + PLC	LN + QTP vs LN + PLC	
	3 tyg.	12 tyg.	6 tyg.	6 tyg.	3 tyg.	6 tyg.
	MD [95% CI]	MD [95% CI]	MD/WMD [95% CI]	MD [95% CI]	MD/WMD [95% CI]	MD/WMD [95% CI]
Zmiana w YMRS	-2,40 [-4,62; -0,18] ^a	-2,96 [-5,49; -0,43]	-3,83 [-5,32; -2,33]	-2,60 [-4,24; -0,96]	-3,01 [-5,44; -0,59]	-2,80 [-6,80; 1,20]
Zmiana w CGI-BP-S (mania)	-0,33 [-0,59; -0,07]	-0,50 [-0,82; -0,18]	-0,32 [-0,62; -0,02]	-0,30 [-0,56; -0,04]	x	x
Zmiana w CGI-BP-S (depresja)	-0,11 [-0,34; 0,11]	0,02 [-0,25; 0,28]	-0,62 [-0,94; -0,30]	-0,10 [-0,31; 0,11]	x	x
Zmiana w CGI-BP-S (ogólny przebieg ChAD)	-0,30 [-0,55; -0,05]	-0,35 [-0,66; -0,05]	-0,31 [-0,60; -0,02]	-0,30 [-0,56; -0,04]	-0,42 [-0,68; -0,15]	-0,30 [-0,93; 0,33]
Zmiana w HAMD-21	bd	bd	-3,91 [-5,18; -2,64]	bd	bd	bd
Zmiana w MADRS	-0,62 [-2,19; 0,96]	0,04 [-1,85; 1,93]	bd	-1,20 [-2,73; 0,33]	-0,72 [-2,15; 0,70]	-1,00 [-3,00; 1,00]

a) W tabeli zamieszczono obliczenia własne na podstawie średnich zmian w poszczególnych ramionach. Zgodnie z danymi podanymi przez autorów publikacji (Tabela 3, str. 51) MD wyniosło -2,03 [-4,19; 0,13]; jednocześnie autorzy deklarują istotność statystyczną różnicy i p = 0,0257. Podane wyniki dla MD (górna granica CI) uznano za błąd edytorski i przeprowadzono obliczenia własne.

Tabela 59.

Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla bezpieczeństwa (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC		LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC		LN + QTP vs LN + PLC			
	12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg.		6 tyg.	
	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH
Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)	0,77 [0,38; 1,55]	NS	bd	bd	2,43 [1,38; 4,28]	NNH = 7 [4; 16]	bd	bd	0,56 [0,29; 1,07]	NS
Akazyja	0,57 [0,19; 1,74]	NS	bd	bd	4,01 [1,76; 9,15]	NNH = 7 [5; 14]	0,78 [0,24; 2,56]	NS	0,64 [0,10; 3,92]	NS
Drżenie mięśniowe (tremor)	0,81 [0,29; 2,23]	NS	2,01 [1,08; 3,75]	NNH = 9 [5; 53]	1,53 [0,66; 3,51]	NS	1,85 [0,58; 5,89]	NS	0,66 [0,24; 1,80]	NS
Syndrom pozapiramidowy	0 vs 0	ND	bd	bd	6,42 [0,83; 49,95]	NNH = 25 [14; 104]	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC		LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC		LN + QTP vs LN + PLC			
	12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg.		6 tyg.	
	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH
SAEs ogółem	0,91 [0,48; 1,70]	NS	bd	bd	1,38 [0,36; 5,30]	NS	bd	bd	0,26 [0,05; 1,30]	NS
SAEs ogółem (TR)	1,72 [0,55; 5,37]	NS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
AEs ogółem	1,26 [0,78; 2,04]	NS	bd	bd	1,40 [0,91; 2,15]	NS	bd	bd	bd	bd
AEs ogółem (TR)	1,68 [1,08; 2,61]	NNH = 7 [4; 51]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wzrost masy ciała	8,80 [1,09; 71,19]	NNH = 22 [12; 118]	4,75 [2,18; 10,32]	NNH = 5 [3; 8]	bd	bd	bd	bd	2,87 [0,88; 9,31]	NS
Wzrost masy ciała ≥7%	4,26 [1,96; 9,27]	NNH = 7 [4; 14]	bd	bd	0,71 [0,22; 2,29]	NS	4,60 [0,50; 41,99]	NS	3,59 [1,46; 8,83]	NNH = 7 [4; 20]
Zwiększenie apetytu	bd	bd	3,63 [1,72; 7,66]	NNH = 6 [4; 11]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Uspokojenie polekowe	2,39 [1,09; 5,25]	NNH = 13 [7; 117]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Senność	2,92 [1,18; 7,20]	NNH = 13 [7; 73]	2,88 [1,77; 4,69]	NNH = 4 [2; 7]	bd	bd	6,00 [2,76; 13,06]	NNH = 3 [2; 5]	4,12 [1,85; 9,21]	NNH = 5 [3; 10]
Zawroty głowy	1,72 [0,55; 5,37]	NS	2,09 [0,93; 4,72]	NNH = 15 [7; 634]	bd	bd	1,74 [0,59; 5,10]	NS	1,27 [0,46; 3,55]	NS
Biegunka	0,25 [0,07; 0,90]	NNT = 19 [11; 118]	0,77 [0,40; 1,48]	NS	0,80 [0,30; 2,11]	NS	bd	bd	0,97 [0,33; 2,87]	NS
Hipestezja w obrębie jamy ustnej	9,97 [1,25; 79,60]	NNH = 19 [11; 77]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Astenia	bd	bd	1,50 [0,79; 2,83]	NS	bd	bd	4,04 [1,08; 15,19]	NNH = 12 [6; 123]	1,82 [0,59; 5,62]	NS
Podwyższony poziom prolaktyny^b	bd	bd	5,23 [2,01; 13,59]	NNH = 6 [4; 11]	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC		LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC		LN + QTP vs LN + PLC			
	12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg.		6 tyg.	
	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH	OR [95% CI]	NNT / NNH
Suchość w ustach	bd	bd	5,51 [2,64; 11,49]	NNH = 4 [3; 6]	bd	bd	5,59 [1,80; 17,32]	NNH = 6 [4; 16]	12,48 [2,84; 54,74]	NNH = 5 [3; 10]
Zaburzenia mowy	bd	bd	7,99 [1,04; 61,27]	NNH = 17 [10; 48]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hipotonia ortostatyczna	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,04 [1,08; 15,19]	NNH = 12 [6; 123]	bd	bd
Utrata z powodu braku skuteczności	0,46 [0,23; 0,93]	NNT = 13 [7; 104]	0,23 [0,09; 0,58]	NNT = 11 [7; 37]	1,04 [0,38; 2,83]	NS	0,51 [0,20; 1,33]	NS	1,50 [0,25; 9,16]	NS
Utrata z powodu AEs	1,45 [0,77; 2,76]	NS	6,92 [1,61; 29,77]	NNH = 10 [7; 22]	1,77 [0,74; 4,24]	NS	0,91 [0,27; 3,09]	NS	0,32 [0,06; 1,61]	NS

a) Liczba osób spełniających kryteria *National Cholesterol Education Program Criteria for Metabolic Syndrome*.

Tabela 60.

Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla bezpieczeństwa (ciągłe PK)

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC		LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC		LN + QTP vs LN + PLC	
	12 tyg.		6 tyg.		6 tyg.		3 tyg.	
	MD [95% CI]		MD/WMD [95% CI]		MD [95% CI]		MD/WMD [95% CI]	
Zmiana w AIMS [pkt.]	ND ^a		x		0,18 [-0,01; 0,37]		x	
Zmiana w BARS [pkt.]	0,10 [-0,05; 0,25]		x		0,19 [0,02; 0,36]		-0,40 oraz 0,00 ^b	
Zmiana w SAS [pkt.]	0,60 [-0,02; 1,22]		x		0,66 [0,16; 1,16]		-0,70 oraz 0,00 ^b	
Zmiana masy ciała [kg]	1,60 [0,85; 2,35]		2,85 [2,24; 3,46]		0,32 [-0,37; 1,01]		1,24 [0,42; 2,06] oraz 1,50 ^b	

a) Zmiana w grupie ASN + LN 0,00 (SD 0,50), zmiana w grupie PLC + LN 0,00 (SD 0,40).

b) Wyniki podane osobno dla dwóch badań, brak możliwości kumulacji.

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ

8.1. Wyniki porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem placebo

W poniższej tabeli (Tabela 61) przedstawiono jakościowe podsumowanie wyników porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem placebo. Zaprezentowano dane dotyczące punktów końcowych, dla których w przynajmniej jednym porównaniu uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami, oraz innych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy. Szczegółowe wyniki znajdują się w Rozdz. 6.

8.2. Wyniki porównania asenapiny względem aktywnych komparatorów

Z uwagi na brak badań H2H oraz brak możliwości porównania pośredniego z dostosowaniem asenapiny względem komparatorów wnioskowanie o względnej efektywności terapii może się odbywać w oparciu o porównania poszczególnych leków względem PLC (Tabela 61).

Tabela 61.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem PLC w terapii złożonej

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC			LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC	LN + QTP vs LN + PLC	
	3 tyg.	12 tyg.	52 tyg.	6 tyg.		6 tyg.	3 tyg.	6 tyg.
	Li, VP			Li, VP	CRB	Li, VP	Li, VP	
Odpowiedź na leczenie	NS	↑	NS	↑	NS	↑	↑	↑
Remisja choroby	↑	↑	NS	↑	NS	↑	↑	NS
Poprawa wyniku w YMRS	↑	↑	NS	↑	NS ^a	↑	↑	NS
Poprawa wyniku w CGI-BP-S: mania	↑	↑	NS	↑	NS	↑	bd	bd
Poprawa wyniku w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	↑	↑	NS	↑	NS	↑	↑	NS
Depresja (wg definicji MADRS)	bd	bd	bd	bd	bd	↓	NS	NS
Poprawa wyniku w CGI-BP-S: depresja	NS	NS	NS	↑	NS	NS	bd	bd
Poprawa wyniku w MADRS	NS	NS	NS	bd	bd ^a	NS	NS	NS
Poprawa wyniku w HAMD-21	bd	bd	bd	↑	bd	bd	bd	bd
Jakość życia wg Q-LES-Q	NS	NS	NS	bd	bd	bd	bd	bd
Jakość życia w SF-36 (komponent psychiczny / komponent fizyczny)	↑ / ↓	NS	NS	bd	bd	bd	bd	bd
Objawy pozapiramidowe ogółem	ND	NS	NS	bd	bd	↑	bd	NS
Akatzja	ND	NS	NS	bd	bd	↑	NS	NS
Pogorszenie wyniku w BARS	ND	NS	NS	bd	bd	↑	bd	bd
Drżenie mięśniowe	ND	NS	NS	↑	NS	NS	NS	NS
Syndrom pozapiramidowy	ND	NS	NS	bd	bd	↑	bd	bd
Pogorszenie wyniku w SAS	ND	NS	NS	bd	bd	↑	bd	bd
Wzrost masy ciała	ND	↑	NS	↑	↑	NS	↑	NS
Wzrost masy ciała ≥7%	ND	↑	NS	bd	↑	NS	NS	↑

Punkt końcowy	LN + ASN vs LN + PLC			LN + OLN vs LN + PLC		LN + ARP vs LN + PLC	LN + QTP vs LN + PLC	
	3 tyg.	12 tyg.	52 tyg.	6 tyg.		6 tyg.	3 tyg.	6 tyg.
	Li, VP			Li, VP	CRB	Li, VP	Li, VP	
Wzrost poziomu TG	ND	↓	NS	bd	↑	bd	bd	bd
Wzrost poziomu glukozy	ND	↑	↑	bd	NS	bd	bd	bd
Zwiększenie apetytu	ND	bd	bd	↑	NS	bd	bd	bd
Wzrost poziomu prolaktyny	ND	NS	NS	↑	NS	bd	bd	bd
Ciężkie działania niepożądane	ND	NS	NS	bd	NS	NS	bd	NS
Działania niepożądane	ND	NS	NS	bd	NS	NS	bd	bd
Działania niepożądane związane z leczeniem	ND	↑	NS	bd	bd	bd	bd	bd
Uspokojenie polekowe	ND	↑	NS	bd	NS	bd	bd	bd
Senność	ND	↑	NS	↑	NS	bd	↑	↑
Zawroty głowy	ND	NS	NS	↑	NS	bd	NS	NS
Biegunka	ND	↓	NS	NS	bd	NS	bd	NS
Zaparcia	ND	NS	NS	bd	↓	bd	NS	NS
Hipestezja w obrębie jamy ustnej	ND	↑	NS	bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia mowy	ND	bd	bd	↑	bd	bd	bd	bd
Hipotonia ortostatyczna	ND	bd	bd	bd	bd	bd	↑	bd
Astenia	ND	bd	bd	NS	bd	bd	↑	NS
Suchość w ustach	ND	NS	NS	↑	NS	bd	↑	↑
Wzrost ALT / AST	ND	NS	NS	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania ogółem	ND	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Utrata z powodu braku skuteczności	ND	↓	NS	↓	NS	NS	NS	NS
Utrata z powodu AEs	ND	NS	↑	↑	NS	NS	NS	NS

↑ – istotny statystycznie **wzrost** szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

↓ – istotny statystycznie **spadek** szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

a) Po 3 tygodniach wynik również NS.

9. WYNIKI ANALIZ *POST HOC* DOTYCZĄCYCH ASENAPINY

9.1. Analiza w warstwach w zależności od rodzaju leku normotymicznego

W badaniu Szegedi 2012 [64] dotyczącym oceny ASN względem PLC w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w odniesieniu do średniej zmiany w skalach YMRS oraz MADRS w podgrupach pacjentów wyodrębnionych z uwagi na rodzaj stosowanego leku normotymicznego (lit / walproinian).

Analiza wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących lit a grupą chorych przyjmujących walproinian w odniesieniu do średniego wyniku w skali YMRS obserwowanego zarówno na początku badania, jak i po 3, 12 i 52 tygodniach stosowania terapii skojarzonej z ASN. Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do średniego wyniku w skali MADRS (Tabela 62). Wykazano natomiast możliwość istnienia zależności pomiędzy długością stosowania normotymików przed włączeniem do badania a późniejszymi efektami zdrowotnymi uzyskiwanymi w terapii skojarzonej z ASN. Uzyskany efekt terapeutyczny, mierzony za pomocą skali YMRS, był większy u pacjentów przyjmujących leki stabilizujące nastrój przez okres powyżej 4 tygodni w porównaniu ze stosowaniem leczenia przez okres 2–4 tygodni przed rozpoczęciem terapii skojarzonej (Tabela 63).

Tabela 62.
Wyniki analizy *post hoc* w podgrupach pacjentów stosujący lit i walproinian

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	Lit [średnia (SD)]				Walproinian [średnia (SD)]				p dla interakcji ^a
		N	ASN	N	PLC	N	ASN	N	PLC	
Średnia zmiana w YMRS	3		-11,1 (11,0)		-8,3 (10,7)		-8,9 (9,3)		-7,3 (8,5)	0,598
	12	64	-13,4 (12,3)	77	-9,8 (12,1)	90	-11,2 (10,7)	85	-8,6 (11,2)	0,706
	52	21	-19,1 (15,0)	17	-20,9 (10,5)	17	-14,9 (11,9)	16	-18 (13,3)	0,791
Średnia zmiana w MADRS	3		-2,7 (6,8)		-1,5 (6,2)		-3,1 (7,3)		-2,9 (7,3)	0,524
	12	64	-1,9 (8,1)	77	-1,2 (8,6)	89	-1,9 (8,9)	84	-2,5 (7,8)	0,493
	52	21	-5,3 (6,8)	17	-3,5 (7,0)	17	-0,9 (12,3)	15	-4,3 (8,6)	0,232

Analiza LOCF (*Last observation carried forward*).

a) Obliczenia własne.

Tabela 63.
Wyniki analizy *post hoc* w podgrupach pacjentów stosujących LN przez okres >4 tyg. oraz 2–4 tyg.

Okres stosowania terapii LN przed rozpoczęciem terapii skojarzonej	OB	LN + ASN		LN + PLC		p dla interakcji
		Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	
> 4tyg.	bd	bd	-12,2 (11,1)	bd	-8,1 (11,5)	IS ^a
2–4 tyg.		bd	-11,7 (12,1)	bd	-10,7 (11,2)	

a) Zgodnie z danymi podanymi w publikacji.

W badaniu Szegedi 2012 dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* oceniającej remisję choroby zdefiniowaną w sposób bardziej restrykcyjny niż w analizie głównej. Przyjmując definicje remisji choroby jako uzyskanie wyniku w skali YMRS nie wyższego niż 8 pkt., nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LN + ASN a LN + PLC zarówno po 3, jak i 12 tygodniach leczenia. Analogiczne rezultaty uzyskano definiując remisję jako YMRS \leq 5 pkt. (Tabela 64).

Tabela 64.

Wyniki analizy *post hoc* dla remisji choroby zdefiniowanej jako YMRS \leq 8 pkt. oraz YMRS \leq 5 pkt.

Definicja remisji choroby	OB [tyg.]	LN + ASN	LN + PLC	p
YMRS \leq 8 pkt.	3	17,4%	11,7%	NS
	12	31,6%	23,3%	NS
YMRS \leq 5 pkt.	3	8,4%	6,1%	NS
	12	20,6%	16,0%	NS

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono przeszukanie stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA oraz MHRA pod kątem alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ASN, OLN, ARP i QTP. Zaprezentowano również dane na temat specjalnych ostrzeżeń oraz środków ostrożności, zawarte w obowiązujących ChPL powyższych leków.

Dodatkowo, celem zaprezentowania pełnego profilu bezpieczeństwa, przedstawiono wyniki badań RCT dotyczących stosowania ASN w monoterapii oraz rezultaty ich przedłużeń.

10.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie alertów dostępnych na stronach internetowych URPLW MiPB, FDA, EMA oraz MHRA

Na stronie organizacji FDA odnaleziono dokument zawierający komunikat bezpieczeństwa z dnia 1 września 2011 r. dotyczący stosowania asenapiny. [80] FDA ostrzega w nim o możliwości wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych związanych z terapią asenapiną. W bazie danych AERS (ang. *Adverse Events Reporting System*), w której zbierane są informacje na temat nowych działań niepożądanych obserwowanych po pojawieniu się leku na rynku, zidentyfikowano 52 przypadki reakcji nadwrażliwości typu I, które związane były ze stosowaniem asenapiny. Do raportowanych objawów należały m.in.: wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, tachykardia, puchnięcie języka, duszności, świszczący oddech, wysypka. Reakcja nadwrażliwości typu I zwykle nie występuje podczas pierwszego kontaktu z lekiem. Niemniej jednak w przypadku terapii asenapiną u 8 pacjentów zaobserwowano objawy już po pierwszym podaniu leku, co może być związane z reaktywnością krzyżową. Jak dotąd nie zidentyfikowano jednak leku mogącego reagować w sposób krzyżowy z asenapiną. Ponadto w raporcie za okres kwiecień – czerwiec 2011 r., zawierającym informacje na temat potencjalnych sygnałów dotyczących ciężkich i nowych działań niepożądanych zidentyfikowanych na podstawie danych z bazy AERS, podano informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia pęcherzy, owrzodzeń i nadżerek w obrębie jamy ustnej podczas terapii asenapiną. FDA jest w trakcie weryfikacji tych doniesień. [81]

Na stronie FDA zidentyfikowano również raport za okres kwiecień – czerwiec 2008 r., dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego, hepatotoksyczności oraz nieprawidłowości obrazu krwi, które mogą wystąpić podczas stosowania terapii aripiprazolem. FDA zbadało tę sprawę oraz stwierdziło, że w chwili obecnej nie ma konieczności wdrożenia jakichkolwiek działań. [82]

Nie zidentyfikowano żadnych aktualnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olanzapiny i kwetiapiny.

W toku przeszukania stron internetowych FDA oraz MHRA zidentyfikowano dokumenty, w których zawarto ogólne informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii lekami przeciwpsychotycznymi.

Terapia lekami neuroleptycznymi może być związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). Na obecną chwilę brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających te doniesienia, jednocześnie nie można wykluczyć wzrostu ryzyka ŻChZZ, gdyż wiadomo, że terapia lekami przeciwpsychotycznymi powoduje działania niepożądane należące do czynników ryzyka ŻChZZ (m.in. wzrost masy ciała, uspokojenie polekowe). W dokumencie znajdują się zalecenia dla lekarzy przepisujących ww. leki, aby zwracali szczególną uwagę na pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ oraz na tych, u których dane czynniki pojawią się w toku leczenia. [83]

W innych dokumentach (URPLWMIpB sprzed 2008 r.¹, FDA z dn. 11.04.2005 r. oraz MHRA z dn. 01.03.2009 r.) zawarto informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia udaru mózgu oraz zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, stosujących terapię lekami przeciwpsychotycznymi. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu podczas stosowania terapii neuroleptykami jest około 3-krotnie większe w porównaniu z ryzykiem w grupie placebo. Ponadto udowodniono, iż terapia lekami przeciwpsychotycznymi u osób starszych z otępieniem przyczynia się do wzrostu ryzyka zgonu o ok. 1–2% w porównaniu z placebo. Należy dodać, iż stosowanie leków neuroleptycznych w opisywanej grupie pacjentów nie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi, a ryzyko związane z ich stosowaniem przewyższa korzyści płynące z terapii. W dokumencie MHRA z dn. 22.05.2012 r. zawarto zalecenia dla lekarzy przepisujących neuroleptyki w opisywanej grupie chorych, aby ograniczyli przepisywanie ww. leków tylko do szczególnych przypadków. [84–87]

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u kobiet w trzecim trymestrze ciąży niesie ze sobą ryzyko wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych oraz zespołu odstawienia leku u noworodków. Doniesienia te oparte są na postmarketingowych badaniach przeprowadzonych przez FDA. Nie jest znana jak dotąd wielkość ryzyka, jak również ewentualne różnice w ryzyku wystąpienia opisywanych objawów pomiędzy poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Do objawów pozapiramidowych mogących wystąpić u nowonarodzonych dzieci należą: niepokój, hipertonia, hipotonia, drżenie, senność, problemy z karmieniem, niewydolność oddechowa. Pacjentki nie powinny odstawiać leków w momencie, gdy zajądą w ciążę bez wiedzy lekarza prowadzącego, gdyż nagłe przerwanie terapii może spowodować wystąpienie komplikacji. [88, 89]

Wszystkie z ocenianych leków przeciwpsychotycznych (ASN, OLN, QTP, ARP) ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka wystąpienia niektórych działań niepożądanych. Szczególne środki ostrożności oraz specjalne ostrzeżenia zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 65). W przypadku ASN w ChPL wymieniono również działania niepożądane, które zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu. Należały do nich: reakcje alergiczne,

¹ Komunikat URPLWMIpB w głównej mierze odnosi się do terapii OLN, z zaznaczeniem iż ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem może dotyczyć również innych leków przeciwpsychotycznych.

zespół niespokojnych nóg, nudności, zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenia, pęcherze, stan zapalny), zespół z odstawienia leku u noworodka. Nie da się jednak określić częstości występowania wymienionych działań niepożądanych, gdyż pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. [37]

Tabela 65.

Specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności podczas stosowania terapii lekami przeciwpsychotycznymi

Lek	Specjalne ostrzeżenia
ASN, OLN, ARP, QTP	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem</u>: żaden z leków nie jest zalecany do stosowania w tej grupie pacjentów ze względu na występowanie zwiększonego ryzyka wystąpienia zgonu i zdarzeń naczyniowo-mózgowych. • <u>Złośliwy zespół neuroleptyczny</u>: stosowanie leków przeciwpsychotycznych może przyczynić się do wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, w takim przypadku należy przerwać terapię lekami przeciwpsychotycznymi. • <u>Napady drgawek</u>: należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką w wywiadzie lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do napadów drgawek. • <u>Dyskineza późna</u>: u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, u których wystąpią objawy dyskinezy późnej, należy rozważyć przerwanie leczenia. • <u>Hiperqlikemia i cukrzyca</u>: podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi niekiedy zgłaszano przypadki hiperglikemii lub zaostrzenia cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub śpiączką; zalecany jest odpowiedni monitoring kliniczny pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy. • <u>Odstęp QT</u>: należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. [90–93]
ASN	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Samobójstwa</u>: należy wprowadzić ścisły nadzór nad pacjentami leczonymi lekami przeciwpsychotycznymi z grupy wysokiego ryzyka. • <u>Niedociśnienie ortostatyczne</u>: należy zachować ostrożność podczas stosowania ASN u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca). • <u>Hiperprolaktynemia</u>: stosowanie ASN może przyczynić się do zwiększenia stężenia prolaktyny. • <u>Dysfagia</u>: terapia ASN może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń kurczliwości mięśni przełyku i aspiracji. • <u>Regulacja temperatury ciała</u>: ASN nie wywołuje klinicznie istotnej deregulacji temperatury ciała, co przypisywane jest lekom przeciwpsychotycznym, niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności podczas terapii ASN u pacjentów narażonych na czynniki zwiększające ciepłotę ciała, np. forsowne ćwiczenia, bardzo wysoka temperatura otoczenia, odwodnienie. • <u>Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby</u>: nie zaleca się stosowania ASN u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. • <u>Choroba Parkinsona i otępienie z ciałami Lewy'ego</u>: należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów, ponieważ może u nich wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny. [92]
OLN	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Choroba Parkinsona</u>: nie zaleca się stosowanie OLN w tej grupie pacjentów, gdyż może dojść do nasilenia objawów parkinsonizmu i omamów; OLN w badaniach klinicznych w tej grupie chorych nie była bardziej skuteczna niż PLC. • <u>Zmiany stężenia lipidów</u>: podczas leczenia OLN może dojść do wystąpienia zmian w stężeniu lipidów, w takim przypadku należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i z czynnikami ryzyka rozwoju takich zaburzeń. • <u>Aktywność antycholinergiczna</u>: należy zachować ostrożność przepisując OLN chorym z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażoną jelit i podobnymi schorzeniami. • <u>Czynność wątroby</u>: obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności ALT i AST; należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwiększoną aktywnością ALT i AST, z niewydolnością wątrobową oraz stosujących leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. • <u>Neutropenia</u>: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których z jakiegokolwiek przyczyny stwierdza się neutropenię lub u których występuje ryzyko neutropenii. • <u>Przerwanie leczenia</u>: bardzo rzadko, w przypadku nagłego przerwania leczenia OLN, zgłaszano przypadki wystąpienia ostrych objawów: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. • <u>Zakrzep z zatorami</u>: podczas stosowania OLN niezbyt często obserwowano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Należy wcześniej rozpoznać czynniki wystąpienia zakrzepu z zatorami oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne. • <u>Ogólna aktywność OUN</u>: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania OLN z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. • <u>Niedociśnienie ortostatyczne</u>: należy zachować ostrożność podczas stosowania OLN u pacjentów w podeszłym wieku. • <u>Nagły zgon sercowy</u>: podczas stosowania terapii OLN oraz innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi istnieje ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego. • <u>Dzieci i młodzież</u>: OLN nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży. [93]

Lek	Specjalne ostrzeżenia
ARP	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u>: ARP należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał serca lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, stanami predysponującymi do niedociśnienia lub nadciśnienia. • <u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u>: u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ; należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia ARP i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze. • <u>Nadwrażliwość</u>: tak jak w przypadku innych leków, po zastosowaniu ARP mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z objawami alergii. • <u>Zwiększenie masy ciała</u>: podczas terapii ARP występowało zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych ARP nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała. • <u>Dysfagia</u>: terapia ARP może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń kurczliwości mięśni przełyku i aspiracji, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc. [90]
QTP	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego</u>: w przypadku wystąpienia ryzyka popełnienia samobójstwa pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu stwierdzenia poprawy. • <u>Senność</u>: pacjenci z depresją w przebiegu ChAD, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia. • <u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u>: należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w stanach predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. • <u>Objawy pozapiramidowe</u>: stosowanie QTP związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych w porównaniu z PLC. • <u>Ciężka neutropenia</u>: niezbyt często podczas leczenia QTP obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii należy przerwać leczenie QTP. • <u>Interakcje</u>: jednoczesne stosowanie QTP z silnymi induktorami enzymów wątrobowych (CRB lub fenytoina) zmniejsza stężenie QTP w osoczu. • <u>Lipidy</u>: w badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie stężenia lipidów i cholesterolu podczas terapii QTP. W takiej sytuacji należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. • <u>Ostre objawy odstawienia</u>: zaleca się stopniowe odstawianie QTP, gdyż opisywano przypadki ostrych objawów odstawienia (bezsenna, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie). [91]

10.2. Rezultaty badań dotyczących stosowania ASN w monoterapii

10.2.1. Wpływ na objawy pozapiramidowe

ASN vs PLC

Ocenę wpływu ASN na wystąpienie objawów pozapiramidowych przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania leku wynosił 3 tygodnie.

Metaanaliza wyników badań wykazała, że po 3 tygodniach leczenia w ramieniu ASN istotnie statystycznie wyższy niż w grupie PLC był odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego (9% vs 3%), jak również odsetek chorych, u których doszło do nasilenia objawów pozapiramidowych (6% vs 2%).

Szczegółowa analiza wskazuje, że odsetek pacjentów doświadczających poszczególnych rodzajów zdarzeń z grupy EPS był również numerycznie wyższy w grupie ASN niż w ramieniu PLC, aczkolwiek w żadnym przypadku nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 66).

Tabela 66.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)							
Ogółem	2	3	33/379 (9%)	6/203 (3%)	3,13 [1,29; 7,60]	17 [10; 48]	W
Akatzja	2	3	15/379 (4%)	5/203 (2%)	1,63 [0,58; 4,55]	NS	S
Akatzja (wg definicji BARS)^a	2	3	29/365 (8%)	11/189 (6%)	1,40 [0,68; 2,87]	NS	S
Bradykinezja	1	3	4/185 (2%)	0/98 (0%)	4,88 [0,26; 91,66]	NS	S
Dyskinezy	1	3	1/194 (1%)	0/105 (0%)	1,64 [0,07; 40,51]	NS	S
Dyskinezy (wg definicji AIMS)^b	2	3	4/370 (1%)	1/200 (1%)	1,63 [0,26; 10,46]	NS	S
Dystonia	1	3	8/194 (4%)	2/105 (2%)	2,22 [0,46; 10,63]	NS	S
Parkinsonizm	1	3	3/194 (2%)	0/105 (0%)	3,86 [0,20; 75,37]	NS	S
Nasilenie EPS (wg definicji SAS)^c	2	3	23/360 (6%)	3/191 (2%)	4,27 [1,27; 14,40]	20 [12; 57]	W

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik BARS ≥ 2 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy wynosił < 2 pkt.

b) Wynik AIMS ≥ 2 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy wynosił < 2 pkt.

c) Średni wynik w SAS > 3 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy był ≤ 3 pkt.; w publikacji nasilenie EPS zdefiniowano jako wynik SAS $> 0,3$ pkt. prawdopodobnie jest to błąd edytorski.

ASN vs OLN

Analizę wpływu na wystąpienie objawów pozapiramidowych dla porównania ASN vs OLN przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania leku wynosił 3 tygodnie. Dostępne były również wyniki przedłużeń ww. badań, w których oceny dokonano po 12 tygodniach (McIntyre 2009b) oraz 52 tygodniach (McIntyre 2010b).

Analiza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ASN i OLN w zakresie szansy wystąpienia objawów pozapiramidowych ogółem po 3 oraz 12 tygodniach leczenia (Tabela 67).

Szczegółowa analiza wykazała natomiast istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiły objawy parkinsonizmu po 12 tygodniach w grupie ASN w porównaniu z grupą OLN (6% vs 2%), natomiast odnośnie pozostałych objawów pozapiramidowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 67).

Tabela 67.
Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK)

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)							
Ogółem	2	3	33/379 (9%)	29/394 (7%)	1,20 [0,72; 2,02]	NS	S
	1	12	27/181 (15%)	30/229 (13%)	1,16 [0,66; 2,04]	NS	N
Akatzja	2	3	15/379 (4%)	21/394 (5%)	0,74 [0,38; 1,45]	NS	S
	1	12	13/181 (7%)	20/229 (9%)	0,81 [0,39; 1,67]	NS	N
	1	52	9/79 (11%)	11/107 (10%)	1,12 [0,44; 2,85]	NS	N
Akatzja (wg definicji BARS)^a	2	3	29/365 (8%)	21/366 (6%)	1,40 [0,79; 2,51]	NS	S
	1	52	7/77 (9%)	6/102 (6%)	1,60 [0,52; 4,97]	NS	N
Bradykineza	1	3	4/185 (2%)	2/205 (1%)	2,24 [0,41; 12,39]	NS	S
	1	12	4/181 (2%)	3/229 (1%)	1,70 [0,38; 7,71]	NS	N
	1	52	3/79 (4%)	2/107 (2%)	2,07 [0,34; 12,71]	NS	N
Dyskinezy	1	3	1/194 (1%)	0/189 (0%)	2,94 [0,12; 72,57]	NS	S
	1	12	2/181 (1%)	0/229 (0%)	6,39 [0,30; 134,00]	NS	N
	1	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS	N
Dyskinezy (wg definicji AIMS)^b	2	3	4/370 (1%)	4/391 (1%)	1,04 [0,26; 4,17]	NS	S
	1	52	3/79 (4%)	0/107 (0%)	9,84 [0,50; 193,21]	NS	N
Późna dyskineza	1	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS	N
	1	52	2/79 (3%)	0/107 (0%)	6,94 [0,33; 146,50]	NS	N
Dystonia	1	3	8/194 (4%)	3/189 (2%)	2,67 [0,70; 10,21]	NS	S
	1	12	6/181 (3%)	5/229 (2%)	1,54 [0,46; 5,12]	NS	N
	1	52	3/79 (4%)	1/107 (1%)	4,18 [0,43; 41,00]	NS	N
Parkinsonizm	1	3	3/194 (2%)	2/189 (1%)	1,47 [0,24; 8,89]	NS	S
	1	12	10/181 (6%)	4/229 (2%)	3,29 [1,01; 10,67]	26 [13; 2366]	N
	1	52	6/79 (8%)	4/107 (4%)	2,12 [0,58; 7,77]	NS	N
Nasilenie EPS (wg definicji SAS)^c	2	3	23/360 (6%)	13/371 (4%)	1,90 [0,95; 3,82]	NS	S
	1	52	10/76 (13%)	9/101 (9%)	1,55 [0,60; 4,02]	NS	N
Drżenie spoczynkowe	1	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS	N
Szttywność typu koła zębatego	1	12	0/181 (0%)	1/229 (<1%)	0,42 [0,02; 10,36]	NS	N
Twarz maskowata	1	12	2/181 (1%)	0/229 (0%)	6,39 [0,30; 134,00]	NS	N
	1	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS	N
Zaburzenia chodu	1	3	0/194 (0%)	1/189 (1%)	0,32 [0,01; 7,98]	NS	S
	1	12	2/181 (1%)	2/229 (1%)	1,27 [0,18; 9,09]	NS	N
	1	52	2/79 (3%)	0/107 (0%)	6,94 [0,33; 146,50]	NS	N
Blefarospazm	1	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS	N

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	1	52	11/79 (14%)	9/107 (8%)	1,76 [0,69; 4,48]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik BARS ≥ 2 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy wynosił < 2 pkt.

b) Wynik AIMS ≥ 2 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy wynosił < 2 pkt.

c) Średni wynik w SAS > 3 pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy był ≤ 3 pkt., w publikacji nasilenie EPS zdefiniowano jako wynik SAS $> 0,3$ pkt. prawdopodobnie jest to błąd edytorski.

Średnia zmiana wyniku w skalach AIMS, BARS oraz SAS, dotyczących odpowiednio oceny dyskinez, nasilenia akatyzi oraz nasilenia objawów pozapiramidowych, nie różniła się istotnie pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 68).

Tabela 68.

Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Objawy pozapiramidowe (EPS)						
Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]	1	12	181	229	0,00 [-0,05; 0,05]	N
	1	52	79	107	0,10 [-0,05; 0,25]	N
Akatyzja: zmiana w BARS [pkt.]	1	12	181	229	0,20 [-0,04; 0,44]	N
	1	52	79	107	0,00 [-0,20; 0,20]	N
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	1	12	181	229	0,20 [-0,09; 0,49]	N
	1	52	79	107	0,20 [-0,27; 0,67]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

10.2.2. Wpływ na objawy metaboliczne

ASN vs PLC

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas interwencji wynosił 3 tygodnie.

Metaanaliza wykazała, że po 3 tygodniach leczenia w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała (5% vs 0,5%), wzrost masy ciała o co najmniej 7% (7% vs 0,5%), a także wzrost masy ciała powodujący „przejście” do wyższej kategorii BMI (9% vs 5%). Ponadto w grupie ASN obserwowano istotnie statystycznie wyższą niż w grupie PLC szansę wystąpienia wzrostu poziomu glukozy, pomimo wartości prawidłowych lub poniżej normy na początku badania (13% vs 0%; Tabela 69).

Tabela 69.

Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Wzrost masy ciała	2	3	18/379 (5%)	1/203 (<1%)	6,87 [1,29; 36,43]	23 [14; 55]	W
Wzrost masy ciała $\geq 7\%$	2	3	25/379 (7%)	1/203 (<1%)	9,70 [1,85; 50,81]	16 [11; 30]	W
Spadek masy ciała $\geq 7\%$	2	3	6/379 (2%)	3/203 (1%)	1,07 [0,27; 4,34]	NS	S
Przejsięcie do wyższej kategorii BMI ^a	2	3	35/379 (9%)	10/203 (5%)	1,96 [0,95; 4,05]	23 [11; 741]	S
Przejsięcie do niższej kategorii BMI ^a	2	3	9/379 (2%)	5/203 (2%)	0,96 [0,32; 2,91]	NS	S
Zwiększenie apetytu	1	3	7/185 (4%)	1/98 (1%)	3,81 [0,46; 31,46]	NS	S
Wzrost poziomu glukozy ^b	1	3	9/71 (13%)	0/46 (0%)	14,14 [0,80; 249,08]	7 [4; 23]	N
Spadek poziomu glukozy ^c	1	3	0/76 (0%)	2/46 (4%)	0,12 [0,01; 2,48]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) W badaniu McIntyre 2009a nie podano zakresów dla poszczególnych kategorii BMI; w badaniu McIntyre 2010a kategorie BMI zostały podzielone na: <18,5; 18,5<25,0; 25,0<30,0; 30,0<35,0; 35,0<40,0 i ≥ 40 .

b) U pacjentów z poziomem glukozy w normie lub poniżej normy na początku badania.

c) U pacjentów z poziomem glukozy w normie lub powyżej normy na początku badania.

Średni wzrost masy ciała po 3 tygodniach terapii był istotnie statystycznie większy w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem PLC. Nie odnotowano natomiast różnic w zakresie wpływu ocenianych interwencji na średnie wartości dotyczące obwodu talii, poziomu cholesterolu (także frakcji HDL i LDL), poziomu trójglicerydów na czczo oraz poziomu glukozy na czczo (Tabela 70).

Tabela 70.

Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	WMD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne						
Zmiana masy ciała [kg]	2	3	379	203	1,06 [0,66; 1,47]	S
Zmiana obwodu talii [cm]	2	3	379	203	0,60 [-0,002; 1,20]	S
Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/L]	2	3	379	203	0,07 [-0,07; 0,21]	N
Zmiana poziomu TG na czczo [mmol/L]	2	3	379	203	0,13 [-0,05; 0,30]	N
Zmiana poziomu HDL [mmol/L]	2	3	379	203	0,02 [-0,02; 0,07]	N
Zmiana poziomu LDL [mmol/L]	2	3	379	203	-0,02 [-0,14; 0,09]	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/L]	2	3	379	203	0,004 [-0,44; 0,44]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

ASN vs OLN

Analizę wpływu na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs OLN przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie. Dostępne były również wyniki przedłużeń ww. badań, w których oceny dokonano w 12-tygodniowym (McIntyre 2009b) oraz 52-tygodniowym (McIntyre 2010b) horyzoncie czasowym.

Analiza wyników badań wykazała, że we wszystkich ocenianych okresach obserwacji (tj. 3, 12 oraz 52 tygodnie) w ramieniu ASN istotnie statystycznie niższy niż w grupie OLN był odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała o co najmniej 7%, a po 3 oraz 12 tygodniach terapii mniejszy był odsetek pacjentów, u których stwierdzono przejście do wyższej kategorii BMI (Tabela 71).

Ponadto stosowanie ASN zamiast OLN przez okres 12 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie spadkiem szansy wystąpienia wzrostu masy ciała (8% vs 14%) oraz ze wzrostem prawdopodobieństwa co najmniej 7-procentowej redukcji masy ciała (7% vs 1%). Niemniej jednak 12-tygodniowa terapia ASN w porównaniu z OLN prowadziła do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których nastąpił wzrost poziomu glukozy, pomimo wartości prawidłowych lub poniżej normy na początku badania (22% vs 11%; Tabela 71).

Tabela 71.
Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK)

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne							
Wzrost masy ciała	2	3	18/379 (5%)	32/394 (8%)	0,57 [0,32; 1,04]	NS	S
	1	12	14/181 (8%)	33/229 (14%)	0,50 [0,26; 0,96]	NNT = 15 [8; 146]	N
	1	52	11/79 (14%)	19/107 (18%)	0,75 [0,33; 1,68]	NS	N
Wzrost masy ciała ≥7%	2	3	25/379 (7%)	63/394 (16%)	0,37 [0,23; 0,61]	NNT = 11 [8; 21]	W
	1	12	34/181 (19%)	70/229 (31%)	0,53 [0,33; 0,84]	NNT = 9 [5; 29]	N
	1	52	31/79 (33%)	59/107 (55%)	0,53 [0,29; 0,95]	NNT = 7 [4; 63]	N
Spadek masy ciała ≥7%	2	3	6/379 (2%)	2/394 (1%)	2,68 [0,62; 11,52]	NS	S
	1	12	13/181 (7%)	2/229 (1%)	8,78 [1,96; 39,44]	NNH = 15 [9; 42]	N

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
Przejście do wyższej kategorii BMI ^a	2	3	35/379 (9%)	62/394 (16%)	0,55 [0,35; 0,85]	NNT = 16 [9; 55]	W
	1	12	31/181 (17%)	66/229 (29%)	0,51 [0,32; 0,83]	NNT = 9 [6; 28]	S
Przejście do niższej kategorii BMI ^a	2	3	9/379 (2%)	8/394 (2%)	1,18 [0,45; 3,06]	NS	S
	1	12	7/181 (4%)	7/229 (3%)	1,28 [0,44; 3,71]	NS	N
Zwiększenie apetytu	1	3	7/185 (4%)	13/205 (6%)	0,58 [0,23; 1,49]	NS	S
Wzrost poziomu glukozy ^b	1	3	9/71 (13%)	4/66 (6%)	2,25 [0,66; 7,69]	NS	N
	1	12	21/95 (22%)	14/122 (11%)	2,19 [1,05; 4,58]	NNH = 9 [4; 181]	N
	1	52	13/50 (26%)	14/63 (22%)	1,23 [0,52; 2,93]	NS	N
Spadek poziomu glukozy ^c	1	3	0/76 (0%)	2/73 (3%)	0,19 [0,01; 3,96]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) W badaniu McIntyre 2009a nie podano zakresów dla poszczególnych kategorii BMI; w badaniu McIntyre 2010a kategorie BMI zostały podzielone na: <18,5; 18,5<25,0; 25,0<30,0; 30,0<35,0; 35,0<40,0 i ≥40.

b) U pacjentów, u których poziom glukozy na początku badania był w normie lub poniżej normy.

c) U pacjentów, u których poziom glukozy na początku badania był w normie lub powyżej normy.

Po 3, 12 oraz 52 tygodniach leczenia w grupie ASN obserwowano znamienne statystycznie mniejszy wzrost obwodu talii w porównaniu z grupą OLN. Po 12 oraz 52 tygodniach terapii średni wzrost masy ciała był także istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu ASN w porównaniu z OLN. Po 3 i 12 tygodniach terapii w grupie ASN odnotowano mniejszy wzrost poziomu cholesterolu oraz trójglicerydów, a w 12. tygodniu leczenia poziom cholesterolu frakcji HDL w ramieniu ASN był wyższy, przy jednocześnie niższym poziomie cholesterolu frakcji LDL. Nie odnotowano różnic odnośnie średniego poziomu glukozy na czczo (Tabela 72).

Tabela 72.

Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Objawy metaboliczne						
Zmiana masy ciała [kg]	2	3	379	394	WMD = -0,99 [-2,37; 0,38]	S
	1	12	181	229	MD = -2,00 [-2,92; -1,08]	N
	1	52	79	107	MD = -2,50 [-4,44; -0,56]	N
Zmiana obwodu talii [cm]	2	3	379	393	WMD = -0,96 [-1,50; -0,41]	S
	1	12	181	229	MD = -1,90 [-2,95; -0,85]	N
	1	52	79	107	MD = -2,40 [-4,53; -0,27]	N
Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/L]	2	3	379	394	WMD = -0,30 [-0,54; -0,07]	N
	1	12	181	229	MD = -0,34 [-0,51; -0,17]	N
	1	52	79	107	MD = -0,56	N
Zmiana poziomu TG na czczo	2	3	379	394	WMD = -0,38 [-0,54; -0,23]	N
	1	12	181	229	MD = -0,42 [-0,64; -0,20]	N

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
[mmol/L]	1	52	79	107	MD = -0,29	N
	2	3	379	394	WMD = -0,01 [-0,04; 0,03]	N
Zmiana poziomu HDL [mmol/L]	1	12	181	229	MD = 0,07 [0,02; 0,12]	N
	1	52	79	107	MD = 0,03	N
Zmiana poziomu LDL [mmol/L]	2	3	379	394	WMD = -0,14 [-0,44; 0,16]	N
	1	12	181	229	MD = -0,30 [-0,44; -0,16]	N
	1	52	79	107	MD = -0,43	N
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/L]	2	3	379	394	WMD = -0,10 [-0,43; 0,23]	N
	1	12	181	229	MD = -0,05 [-0,27; 0,17]	N
	1	52	79	107	MD = -0,43	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

10.2.3. Wpływ na poziom prolaktyny

ASN vs PLC

Analizę wpływu na zmianę poziomu prolaktyny dla porównania ASN vs PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (McIntyre 2009a), w którym czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie. W badaniu tym zaobserwowano istotny statystycznie wzrost poziomu prolaktyny w ramieniu ASN w porównaniu z grupą PLC (Tabela 73).

Tabela 73.
Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]	1	3	194	105	7,60 [1,39; 13,81]	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

ASN vs OLN

Analizę wpływu na zmianę poziomu prolaktyny dla porównania ASN vs OLN przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (McIntyre 2009a), w którym czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie, oraz prace McIntyre 2009b i McIntyre 2010b, stanowiące odpowiednio 12- i 52-tygodniowe przedłużenia badań McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a.

Analiza wyników wykazała, że po 52 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost poziomu prolaktyny, był istotnie statystycznie niższy w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem OLN (34% vs 62%). W ramieniu ASN w porównaniu z OLN istotnie statystycznie mniejszy był także średni wzrost poziomu prolaktyny po 12 tygodniach terapii (Tabela 74 i Tabela 75).

Tabela 74.

Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK)

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Wzrost poziomu prolaktyny ^a	1	52	27/79 (34%)	66/107 (62%)	0,32 [0,18; 0,59]	4 [3; 8]	S
Poziom prolaktyny >4xULN	1	12	5/181 (3%)	9/229 (4%)	0,69 [0,23; 2,11]	NS	N
	1	52	5/79 (6%)	3/107 (3%)	2,34 [0,54; 10,11]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) U pacjentów, u których poziom na początku badania był w normie lub poniżej normy.

Tabela 75.

Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]	1	3	194	189	-0,80 [-6,50; 4,90]	N
	1	12	181	229	-5,10 [-9,19; -1,01]	S
	1	52	79	107	-0,75 [-7,85; 6,35]	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

10.2.4. Wpływ na pozostałe działania niepożądane

ASN vs PLC

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania ASN vs PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie.

Metaanaliza wyników badań wykazała, że po 3 tygodniach leczenia w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego (75% vs 59%) oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego uznanego za powiązane z terapią (58% vs 32%). Szczegółowa analiza wykazała ponadto, że ASN w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększała szansę wystąpienia:

- uspokojenia polekowego (14% vs 4%),
- senności (10% vs 2%),
- zawrotów głowy (11% vs 3%),
- zmęczenia (6% vs 1%),
- hipestezji w obrębie jamy ustnej (5% vs 1%).

Nie odnotowano wzrostu szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie ASN w porównaniu z grupą PLC (Tabela 76).

Tabela 76.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
SAEs							
Ogółem	2	3	20/379 (5%)	14/203 (7%)	0,75 [0,37; 1,52]	NS	S
Ogółem (TR)	2	3	7/379 (2%)	7/203 (3%)	0,53 [0,18; 1,52]	NS	S
Pogorszenie objawów choroby	1	3	9/185 (5%)	5/98 (5%)	0,95 [0,31; 2,92]	NS	S
AEs							
Ogółem	2	3	283/379 (75%)	119/203 (59%)	2,08 [1,45; 2,99]	6 [4; 12]	W
Ogółem (TR)	2	3	220/379 (58%)	65/203 (32%)	2,96 [2,07; 4,24]	3 [2; 5]	W
Inne							
Uspokojenie polekowe	2	3	52/379 (14%)	8/203 (4%)	3,93 [1,83; 8,45]	10 [7; 18]	W
Senność	2	3	39/379 (10%)	5/203 (2%)	4,55 [1,76; 11,74]	12 [8; 24]	W
Zawroty głowy	2	3	42/379 (11%)	6/203 (3%)	4,11 [1,71; 9,85]	12 [8; 23]	W
Zmęczenie	1	3	12/194 (6%)	1/105 (1%)	6,86 [0,88; 53,49]	19 [10; 73]	S
Wymioty	1	3	10/185 (5%)	2/98 (3%)	2,74 [0,59; 12,77]	NS	S
Hipestezja w obrębie jamy ustnej^a	1	3	10/194 (5%)	1/105 (1%)	5,65 [0,71; 44,78]	23 [12; 172]	S
Suchość w ustach	1	3	8/194 (4%)	1/105 (1%)	4,47 [0,55; 36,26]	NS	S
Samobójstwo	1	3	1/185 (1%)	0/98 (0%)	1,60 [0,06; 39,68]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

a) Upośledzenie / osłabienie czucia.

ASN vs OLN

Analizę wpływu na wystąpienie działań niepożądanych dla porównania ASN vs OLN przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie. Dostępne były również wyniki przedłużeń ww. badań, w których oceny dokonano po 12 tygodniach (McIntyre 2009b) oraz po 52 tygodniach (McIntyre 2010b).

Zarówno po 3, jak i po 12 i 52 tygodniach odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek działanie niepożądane, w grupach ASN i OLN były zbliżone. W pierwszych 3 tygodniach leczenia odsetek pacjentów raportujących działania niepożądane określone, jako powiązane z terapią był istotnie statystycznie większy w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem OLN (58% vs 50%), niemniej jednak zależność ta nie utrzymywała w przypadku kontynuacji terapii, tj. po 12 i 52 tygodniach. Szczegółowa analiza wykazała, że stosowanie ASN zamiast OLN związane jest z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia:

- hipestezji w obrębie jamy ustnej po 3 tyg. (5% vs 1%),
- zawrotów głowy po 12 tyg. (13% vs 7%),

- nudności po 12 i 52 tyg. (8% vs 3% oraz 13% vs 4%).

Stosowanie ASN zamiast OLN prowadziło natomiast do istotnej statystycznie redukcji odsetka pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach po 3 oraz 12 tygodniach terapii (4% vs 14% oraz 4% vs 11%). Nie odnotowano różnic pomiędzy ASN a OLN odnośnie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (Tabela 77).

Średnia różnica poziomu ALT po 3 tygodniach terapii była istotnie statystycznie mniejsza w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem OLN (Tabela 78).

Tabela 77.
Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK)

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
SAEs							
Ogółem	2	3	20/379 (5%)	15/394 (4%)	1,42 [0,72; 2,81]	NS	S
	1	12	22/181 (12%)	22/229 (10%)	1,30 [0,70; 2,43]	NS	N
	1	52	9/79 (11%)	11/107 (10%)	1,12 [0,44; 2,85]	NS	N
Ogółem (TR)	2	3	7/379 (2%)	3/394 (1%)	2,21 [0,62; 7,84]	NS	S
	1	12	5/181 (3%)	8/229 (3%)	0,78 [0,25; 2,44]	NS	N
	1	52	3/79 (4%)	3/107 (3%)	1,37 [0,27; 6,97]	NS	N
Pogorszenie objawów choroby	1	3	9/185 (5%)	3/205 (1%)	3,44 [0,92; 12,92]	NS	S
AEs ogółem							
Ogółem	2	3	283/379 (75%)	271/394 (69%)	1,33 [0,97; 1,83]	NS	S
	1	12	139/181 (77%)	178/229 (78%)	0,95 [0,60; 1,51]	NS	N
	1	52	68/79 (86%)	85/107 (79%)	1,60 [0,73; 3,53]	NS	N
Ogółem (TR)	2	3	220/379 (58%)	196/394 (50%)	1,39 [1,04; 1,85]	NNH = 12 [6; 89]	W
	1	12	117/181 (65%)	146/229 (64%)	1,04 [0,69; 1,56]	NS	N
	1	52	56/79 (71%)	66/107 (62%)	1,51 [0,81; 2,82]	NS	N
Łagodne	1	12	48/181 (27%)	65/229 (28%)	0,91 [0,59; 1,41]	NS	N
Łagodne (TR)	1	12	56/181 (31%)	57/229 (25%)	1,35 [0,88; 2,09]	NS	N
Umiarkowane	1	12	74/181 (41%)	89/229 (39%)	1,09 [0,73; 1,62]	NS	N
Umiarkowane (TR)	1	12	52/181 (29%)	73/229 (32%)	0,86 [0,56; 1,32]	NS	N
Poważne	1	12	17/181 (9%)	24/229 (10%)	0,89 [0,46; 1,70]	NS	N
Poważne (TR)	1	12	9/181 (5%)	16/229 (7%)	0,70 [0,30; 1,62]	NS	N

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Inne							
Uspokojenie polekowe	2	3	52/379 (14%)	64/394 (16%)	0,80 [0,54; 1,20]	NS	S
	1	12	26/181 (14%)	40/229 (17%)	0,79 [0,46; 1,36]	NS	N
	1	52	13/79 (16%)	17/107 (16%)	1,04 [0,47; 2,30]	NS	N
Senność	2	3	39/379 (10%)	37/394 (9%)	1,12 [0,70; 1,80]	NS	S
	1	12	21/181 (12%)	33/229 (14%)	0,78 [0,43; 1,40]	NS	N
Bezsenność	1	12	23/181 (13%)	23/229 (10%)	1,30 [0,71; 2,41]	NS	N
	1	52	16/79 (20%)	13/107 (12%)	1,84 [0,83; 4,08]	NS	N
Zawroty głowy	2	3	42/379 (11%)	29/394 (7%)	1,56 [0,95; 2,56]	NS	S
	1	12	24/181 (13%)	15/229 (7%)	2,18 [1,11; 4,29]	NNH = 14 [7; 121]	N
	1	52	10/79 (13%)	6/107 (6%)	2,44 [0,85; 7,02]	NS	N
Zmęczenie	1	3	12/194 (6%)	9/189 (5%)	1,32 [0,54; 3,21]	NS	S
Wymioty	1	3	10/185 (5%)	4/205 (2%)	2,87 [0,88; 9,32]	NS	S
Nudności	1	12	15/181 (8%)	7/229 (3%)	2,87 [1,14; 7,19]	NNH = 19 [10; 157]	N
	1	52	10/79 (13%)	4/107 (4%)	3,73 [1,13; 12,38]	NNH = 11 [5; 132]	N
Zaparcia	1	12	10/181 (6%)	10/229 (4%)	1,28 [0,52; 3,15]	NS	N
	1	52	5/79 (6%)	4/107 (4%)	1,74 [0,45; 6,70]	NS	N
Hipestezja w obrębie jamy ustnej	1	3	10/194 (5%)	2/189 (1%)	5,08 [1,10; 23,51]	NNH = 24 [13; 151]	W
Suchość w ustach	1	3	8/194 (4%)	27/189 (14%)	0,26 [0,11; 0,58]	NNT = 10 [7; 23]	W
	1	12	7/181 (4%)	25/229 (11%)	0,33 [0,14; 0,78]	NNT = 15 [9; 47]	N
Drżenie	1	52	6/79 (8%)	5/107 (5%)	1,68 [0,49; 5,70]	NS	N
Hipokinezja	1	52	0/79 (0%)	2/107 (2%)	0,27 [0,01; 5,61]	NS	N
Ból głowy	1	12	21/181 (12%)	34/229 (15%)	0,75 [0,42; 1,35]	NS	N
	1	52	11/79 (14%)	15/107 (14%)	0,99 [0,43; 2,30]	NS	N
Samobójstwo	1	3	1/185 (1%)	1/205 (<1%)	1,11 [0,07; 17,85]	NS	S
Zgony	1	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS	N
	1	52	0/79 (0%)	1/107 (1%)	0,45 [0,02; 11,11]	NS	N
Poziom ALT >3xULN	1	52	4/79 (5%)	8/107 (7%)	0,66 [0,19; 2,27]	NS	N
Poziom AST >3xULN	1	52	3/79 (4%)	2/107 (2%)	2,07 [0,34; 12,71]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

Tabela 78.

Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK)

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	Nb	Nk	MD / WMD [95% CI]	GRADE
Zmiana poziomu ALT [U/L]	2	3	379	394	WMD = -6,59 [-12,94; -0,25]	N
	1	12	181	229	MD = -1,40 [-9,77; 6,97]	N
	1	52	79	107	MD = -3,60	N
Zmiana poziomu AST [U/L]	1	3	185	205	MD = 1,10 [-7,32; 9,52]	N
	1	12	181	229	MD = -3,80 [-10,51; 2,91]	N
	1	52	79	107	MD = -3,10	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

10.2.5. Wpływ na utratę z badania z powodu AEs

ASN vs PLC

Analizę utraty z badania z powodu AEs dla porównania ASN vs PLC przeprowadzono na podstawie wyników dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie. Metaanaliza wyników badań wykazała brak różnic pomiędzy ASN a PLC po 3 tygodniach (Tabela 79).

Tabela 79.

Wpływ na utratę z badania z powodu AE dla porównania ASN vs PLC w monoterapii

Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Utrata z badania z powodu AEs	2	3	37/379 (10%)	11/202 (5%)	1,88 [0,94; 3,78]	NS	S

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

ASN vs OLN

Analizę utraty z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ASN vs OLN przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a), w których czas podawania interwencji wynosił 3 tygodnie. Dostępne były również wyniki przedłużeń ww. badań, w których oceny dokonano po 12 tygodniach (McIntyre 2009b) oraz po 52 tygodniach (McIntyre 2010b).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że po 3 tygodniach leczenia odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu AEs był istotnie statystycznie większy w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem OLN (10% vs 4%), niemniej jednak zależność ta nie utrzymywała się podczas kontynuacji terapii przez kolejnych 9 i 40 tygodni (Tabela 80).

Tabela 80.

Wpływ na utratę z badania z powodu AEs dla porównania ASN vs OLN w monoterapii

Badanie	Liczba badań	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
Utrata z badania z powodu AEs	2	3	37/379 (10%)	15/395 (4%)	2,73 [1,47; 5,06]	16 [10; 41]	W
	1	12	24/181 (13%)	22/229 (10%)	1,44 [0,78; 2,66]	NS	N
	1	52	7/79 (9%)	9/107 (8%)	1,06 [0,38; 2,98]	NS	N

GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

10.2.6. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników poszerzonej analizy bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań dla ASN stosowanej w monoterapii.

Tabela 81.

Podsumowanie wyników poszerzonej analizy bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań dla ASN stosowanej w monoterapii

Punkt końcowy	ASN vs PLC		ASN vs OLN	
	3 tyg.	3 tyg.	12 tyg.	52 tyg.
Objawy pozapiramidowe ogółem	↑	NS	NS	bd
Parkinsonizm	bd	NS	↑	NS
Akatzja	NS	NS	NS	NS
Nasilenie objawów pozapiramidowych	↑	NS	bd	NS
Wzrost masy ciała	↑	NS	↓	↓
Wzrost masy ciała ≥7%	↑	↓	↓	↓
Spadek masy ciała ≥7%	bd	NS	↑	bd
Przejsie do wyższej kategorii BMI	↑	↓	↓	bd
Wzrost poziomu glukozy	↑	NS	↑	NS
Zwiększenie apetytu	NS	NS	bd	bd
Zwiększenie obwodu talii	NS	↓	↓	↓
Wzrost poziomu cholesterolu / TG	NS	↓	↓	bd
Wzrost poziomu HDL	bd	NS	↑	bd
Wzrost poziomu LDL	bd	NS	↓	bd
Wzrost poziomu prolaktyny	↑	NS	↓	↓
Ciężkie działania niepożądane	NS	NS	NS	NS
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	NS	NS	NS	NS
Działania niepożądane	↑	NS	NS	NS
Działania niepożądane związane z leczeniem	↑	↑	NS	NS
Uspokojenie polekowe	↑	NS	NS	NS
Senność	↑	NS	NS	bd

Punkt końcowy	ASN vs PLC		ASN vs OLN	
	3 tyg.	3 tyg.	12 tyg.	52 tyg.
Zawroty głowy	↑	NS	↑	NS
Zmęczenie	↑	NS	bd	bd
Nudności	bd	bd	↑	↑
Wymioty	NS	NS	bd	bd
Hipestezja w obrębie jamy ustnej	↑	↑	bd	bd
Suchość w ustach	NS	↓	↓	bd
Wzrost ALT / AST	bd	↓ / NS	NS	bd
Utrata z powodu AEs	NS	↑	NS	NS

↑ – istotny statystycznie **wzrost** szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

↓ – istotny statystycznie **spadek** szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

11. WNIOSKI

Dodanie asenapiny, jak również olanzapiny, aripiprazolu i kwetiapiny do terapii litem lub walproinianem prowadzi do redukcji objawów manii w przebiegu ChAD typu I, co manifestuje się spadkiem średniego wyniku w skali YMRS, wzrostem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz uzyskujących remisję choroby. Oceniane interwencje nie mają negatywnego wpływu na objawy depresji, istnieją natomiast przesłanki by sądzić, że olanzapina i aripiprazol w terapii skojarzonej mają korzystny wpływ na redukcję objawów depresji.

Asenapina stosowana w skojarzeniu z lekiem normotymicznym nie zwiększała częstości wystąpienia ani nasilenia objawów pozapiramidowych, co obserwowano w przypadku dodania aripiprazolu lub olanzapiny do stabilizatorów nastroju. Nie zaobserwowano także, aby skojarzone stosowanie asenapiny z litem lub walproinianem powodowało istotny statystycznie wzrost poziomu prolaktyny, który obserwowany był po dodaniu olanzapiny do ww. leków normotymicznych.

Dodanie asenapiny do litu lub walproinianu przyczynia się do istotnego klinicznie wzrostu masy ciała. Ponadto obserwowano wzrost poziomu glukozy na czczo oraz spadek stężenia trójglicerydów. Efekty metaboliczne, takie jak klinicznie istotny wzrost masy ciała, towarzyszą także stosowaniu olanzapiny i kwetiapiny. Olanzapina powoduje ponadto wzrost apetytu i wzrost poziomu trójglicerydów.

Asenapina dodana do leku normotymicznego zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych powiązanych z leczeniem, uspokojenia polekowego, senności oraz hipestezji w obrębie jamy ustnej, zmniejsza natomiast ryzyko biegunki. Stosowanie olanzapiny w terapii złożonej przyczynia się natomiast do wystąpienia senności, zaburzeń mowy oraz suchości w ustach. Kwetiapina nasila senność, ryzyko hipotonii ortostatycznej, astenii i suchości w ustach.

Asenapina i olanzapina zmniejszają utratę z badania z powodu braku skuteczności. Stosowaniu olanzapiny towarzyszy jednak wzrost ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Nie zidentyfikowano badań porównujących asenapinę z olanzapiną, aripiprazolem i kwetiapiną w terapii złożonej w sposób bezpośredni. Z uwagi na niejednorodność w zakresie metodyki, długości stosowanych okresów interwencji oraz charakterystyk populacji w dostępnych badaniach, nie było również możliwe przeprowadzenie porównań pośrednich z dostosowaniem. Wnioskowanie o względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa tych terapii należy opierać zatem o wyniki porównania poszczególnych leków względem placebo.

12. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych stosowanych terapii dodanej do LN względem PLC lub aktywnych komparatorów w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD typu I. We wszystkich zidentyfikowanych pracach zostały uwzględnione również wyniki dotyczące stosowania ocenianych leków w monoterapii.

Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących ww. przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.
Przeglądy systematyczne dotyczące ocenianych interwencji w leczeniu epizodów manii z przebiegu ChAD typu I

Autor	Oceniane interwencje	Komparator	Cel przeglądu	OB. [tyg.]	Liczba badań	N	Główne wnioski
Scherk 2007 [94]	LPIIG (ARP, klozapina, OLN, QTP, rysperydon, zyprazydon)	PLC, LPIG, LN	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa LPIIG w monoterapii lub terapii skojarzonej z litem, VP lub karbamazepiną, w leczeniu ostrych epizodów manii w przebiegu ChAD .	3–6	24 RCT (6 RCT dotyczących TZ)	6187 (1395 TZ)	Dodanie leków przeciwpsychotycznych do stabilizatora nastroju istotnie zwiększa skuteczność terapii w porównaniu do monoterapii LN. Niektóre LPIIG przyczyniają się do wzrostu ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych (ARP, rysperydon, zyprazydon) i senności (ARP, OLN, QTP, rysperydon, zyprazydon) w porównaniu z placebo.
Perlis 2006 [95]	ARP, OLN, QTP, rysperydon, zyprazydon, Li, HAL	PLC	Porównanie skuteczności atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z litem, VP lub karbamazepiną w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD.	3–6	18 RCT (6 RCT dotyczących TZ)	4304 (1190 TZ)	Wszystkie oceniane atypowe leki przeciwpsychotyczne (ARP, OLN, QTP, rysperydon, zyprazydon) są istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż PLC zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej z LN w leczeniu manii w ChAD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi atypowymi lekami neuroleptycznymi w zakresie skuteczności.
Rendell 2003 [96]	OLN	PLC, LN, HAL	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OLN w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD lub choroby schizofrenicznej bez objawów psychotycznych.	3–12 (6 dla TZ)	6 RCT (1 RCT dotyczące TZ)	1422 (344 TZ)	OLN jest skuteczną terapią w leczeniu manii zarówno w monoterapii, jak i terapii złożonej z LN, ale przyczynia się do większego wzrostu masy ciała. OLN jest skuteczniejsza niż diwalproeks i w mniejszym stopniu przyczynia się do występowania nudności, natomiast powoduje większy wzrost masy ciała, senność i zaburzenia ruchowe. OLN jest porównywalna z HAL pod względem skuteczności, w mniejszym stopniu powodując zaburzenia ruchowe, ale przyczynia się do większego wzrostu masy ciała.

LPIIG – leki przeciwpsychotyczne II generacji, LPIG – leki przeciwpsychotyczne I generacji; TZ – terapia złożona

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących ASN względem OLN, ARP i QTP w terapii złożonej, a co za tym idzie, konieczność wnioskowania pośredniego.
2. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną wszystkich ocenianych interwencji ze względu na występujące różnice w okresach raportowania wyników oraz z uwagi na brak homogeniczności populacji we włączonych badaniach. We wszystkich ww. przypadkach wnioskowanie zostało przeprowadzone poprzez zestawienie wyników z poszczególnych badań dla poszczególnych leków..
3. Brak szczegółowych informacji nt. długości okresu stosowania przez pacjentów leku normotymicznego przed rozpoczęciem udziału w badaniu.
4. W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria raportowania działań niepożądanych (np. AEs, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, AEs które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów i inne), co utrudniało znacznie porównanie poszczególnych terapii między sobą.
5. W większości badań nie podano danych na temat metody randomizacji oraz sposobu ukrycia kodu alokacji; w wielu pracach nie opisano także metody zaślepienia.
6. Wysoki odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu, w większości prac przewyższający 30%, wynikający prawdopodobnie ze specyfiki schorzenia.
7. W kilku przypadkach istniała konieczność przeliczenia wartości podanych w doniesieniach naukowych, celem uzyskania jednolitych danych ułatwiających wnioskowanie (np. zamiana SE na SD,). Nie można wykluczyć różnic pomiędzy wartościami wyliczonymi na potrzeby analizy a wartościami prawdziwymi (tzn. takimi, które by uzyskano opierając analizę o wyniki pozbawione przybliżeń).

14. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena asenapiny (ASN) stosowanej w terapii dodanej do stabilizatora nastroju w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u pacjentów dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Z uwagi na fakt iż tylko 3 badania kliniczne przeprowadzono w tak zdefiniowanej populacji, w niniejszej analizie zastosowano szersze kryteria włączenia, rezygnując z ograniczenia dotyczącego występowania niepowodzenia wcześniejszego leczenia przeciwpsychotycznego. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury zgodnie z wytycznymi AOTM. [62] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, towarzystw naukowych oraz producentów leków. Pozwoliło to na identyfikację jednego badania RCT, w którym po 12 tygodniach oceniano efektywność kliniczną dodania ASN do terapii Li lub VP w populacji pacjentów nie osiągających poprawy objawów manii pomimo wcześniejszego przyjmowania LN (Szegedi 2012). Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni ASN z pozostałymi komparatorami, w związku z czym w analizie klinicznej uwzględniono prace dotyczące oceny OLN względem PLC (3 RCT), ARP względem PLC (1 RCT) oraz QTP względem PLC (2 RCT) w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju. Z uwagi na heterogeniczność badań, przede wszystkim w zakresie czasu stosowania poszczególnych interwencji, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Dodatkową kwestią była niejednorodność odnośnie rodzaju leku normotymicznego oraz czasu jego stosowania przed rozpoczęciem terapii skojarzonej w ramach badania. W większości prac pacjenci otrzymywali Li lub VP, uznawane za terapeutyki o zbliżonym profilu działania. W jednym badaniu dotyczącym OLN podawano natomiast karbamazepinę (Tohen 2008b). Rezultaty uzyskane w tej pracy wyraźnie różniły się od wyników badań, w których OLN dodawano do Li lub VP. Jedną z przyczyn mogła być mniejsza liczebność próby (N = 118), niemniej jednak nie można również wykluczyć wpływu różnic w zakresie stabilizatora nastroju. Ponadto w publikacjach nie podano dokładnych danych na temat tego, jak długo przed rozpoczęciem badania pacjenci stosowali LN. Wiadomo natomiast, że poszczególne prace różniły się pomiędzy sobą w zakresie kryteriów włączenia odnośnie wymaganego minimalnego czasu, po którym stwierdzano nieskuteczność stabilizatora nastroju. W badaniach dla ASN i ARP oraz w jednym badaniu dla OLN (Tohen 2002) były to co najmniej 2 tygodnie, w pracach dla QTP wymagany okres stosowania Li lub VP przed badaniem wynosił 1 tydzień, podczas gdy czas potrzebny do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego dla Li i VP może przewyższyć 2 tygodnie. Z uwagi na powyższe rozbieżności wnioskowanie o względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa interwencji ocenianych w terapii złożonej oparto o wyniki porównania pośredniego bez dostosowania.

Ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia wiarygodność badania Szegedi 2012 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad. Randomizowana faza badania trwała 12 tygodni, po jej zakończeniu

pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia przez kolejne 40 tygodni. Prace dotyczące komparatorów charakteryzowały się umiarkowaną lub wysoką wiarygodnością (3–4 pkt. w skali Jadad), a okres podawania interwencji wynosił w nich od 3 do 6 tygodni, podczas gdy według standardów postępowania opracowanych przez polskich specjalistów z dziedziny psychiatrii, terapia skojarzona powinna trwać przez 12 tygodni. [97]

W pracy Szegedi 2012 wykazano, że dodanie ASN do terapii Li lub VP prowadzi do poprawy kontroli objawów manii w przebiegu ChAD typu I. Istotny statystycznie spadek wyniku w skali YMRS raportowany był po 3 tygodniach leczenia (-2,4 pkt.) i utrzymywał się przez 12 tygodni (-2,96 pkt.). Zaprezentowany w publikacji wykres wskazuje, że rezultaty osiągnięte po 6 tygodniach leczenia były średnią wyników po 3 i 12 tygodniach. Wielkość zmiany w skali YMRS była istotnie statystycznie większa również w badaniach dotyczących oceny OLN i ARP w skojarzeniu z Li lub VP po 6 tygodniach stosowania (-3,83 pkt. oraz -2,6 pkt.) oraz QTP w skojarzeniu z Li i VP po 3 tygodniach terapii (-3,01 pkt.). Poprawa rezultatu w skali YMRS obserwowana po dodaniu ASN do stabilizatora nastroju występowała niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku normotymicznego (Li lub VP), miał na nią natomiast wpływ czas jego stosowania przed badaniem. Wyniki analizy *post hoc* wskazują, że dłuższe przyjmowanie stabilizatora nastroju wiązało się z większą różnicą w efektach zdrowotnych. Wynika to prawdopodobnie z tego, że w podgrupie otrzymującej LN przez więcej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii skojarzonej wszyscy pacjenci wykazywali brak odpowiedzi na tego rodzaju terapię, a zatem terapię złożoną porównywano tutaj z monoterapią LN, która okazała się nieskuteczna. W podgrupie leczonej LN krócej, tj. przez 2–4 tygodnie, byli zarówno chorzy z opornością na leczenie normotymikiem, jak i ci, u których odpowiedź mogła rozwinąć się później (tj. po włączeniu do badania), a zatem w tym przypadku schemat złożony porównywano względem monoterapii, która mogła wykazywać częściową skuteczność. Dodanie ASN do stabilizatora nastroju nie zwiększało ryzyka wystąpienia ani nie nasilało objawów pozapiramidowych, co było obserwowane w przypadku dodania ARP lub OLN do leku normotymicznego. Nie odnotowano także, aby skojarzone stosowanie ASN z Li lub VP powodowało istotny statystycznie wzrost poziomu prolaktyny, który obserwowany był po dodaniu OLN do LN. Terapia skojarzona ASN+LN w porównaniu z LN przyczyniała się natomiast do istotnego klinicznie wzrostu masy ciała oraz wzrostu poziomu glukozy, przy jednoczesnym spadku stężenia trójglicerydów. Od wpływu na masę ciała nie były jednak wolne także schematy złożone, zawierające OLN, czy QTP. Wnioskowanie natomiast różnic pomiędzy ASN a komparatorami odnośnie wpływu na objawy metaboliczne jest utrudnione, gdyż nie odnaleziono bezpośredniego porównania ASN z OLN w terapii dodanej do LN, a heterogeniczność badań dla poszczególnych leków znacznie utrudnia wnioskowania pośrednie. Dostępne są natomiast badania oceniające ASN i OLN w monoterapii, które pozwalają wnioskować na temat różnic w profilu bezpieczeństwa obu preparatów. Wykazano w nich, że wzrost masy ciała w przypadku ASN był mniejszy niż u chorych leczonych OLN. Uzyskana wartość $NNT_{3\text{ tyg.}} = 11$ [8; 21] oznacza, że stosowanie u 11 pacjentów przez 3 tygodnie ASN zamiast OLN pozwoli uniknąć wystąpienia u jednego z nich istotnego klinicznie wzrostu masy ciała. Otrzymane w kolejnych okresach obserwacji (12 i 52 tyg.) wartości NNT wynosiły odpowiednio 9 [5; 29] oraz 7 [4; 63]. OLN dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo przejścia pacjenta do wyższej kategorii BMI, powoduje wzrost obwodu talii,

podniesienie poziomu cholesterolu oraz trójglicerydów. Obserwacje te potwierdzono również w analizie przeprowadzonej w oparciu o wyniki badań dotyczących stosowania ASN i OLN w populacji obejmującej 1748 pacjentów z ChAD lub schizofrenią. Wykazano tam, że przyjmowanie ASN wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym średnim wzrostem masy ciała (0,9 vs 3,1 kg; $p < 0,0001$) oraz korzystniejszym wpływem na parametry biochemiczne krwi (cholesterol, LDL, HDL, TG) niż terapia olanzapiną. [98] Korzystny profil działania ASN w zakresie wpływu na objawy metaboliczne jest niezmiernie istotny w aspekcie terapii pacjentów z ChAD, u których częściej niż u innych stwierdza się nadwagę i zespół metaboliczny, powiązane ze współwystępowaniem takich schorzeń jak cukrzyca czy choroby układu krążenia. [99, 100]

Prezentując rezultaty niniejszej analizy należy pamiętać o ograniczeniach napotkanych podczas jej opracowywania. Do najważniejszych należą konieczność wnioskowania o skuteczności ASN względem OLN, ARP i QTP w oparciu o dowody pośrednie oraz fakt, że długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ASN została oparta na wynikach prac będących przedłużeniami badań RCT, w których nie dokonywano ponownej randomizacji, a liczebność populacji była znacznie mniejsza w porównaniu z wyjściową.

Wyniki większości odnalezionych opracowań wtórnych są zgodne z rezultatami niniejszej pracy. Najbardziej aktualna i kompleksowa jest metaanaliza Cipriani 2011 [101], w której przeprowadzono analizę MTM (*multiple-treatments meta-analysis*), dla porównania leków przeciwpsychotycznych pomiędzy sobą. Wykazano w niej, że najlepszą skutecznością, ocenianą za pomocą zmiany w skali YMRS i odpowiedzi na leczenie, oraz największą akceptowalnością, mierzoną za pomocą odsetka pacjentów przerywających udział w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny, po 3 tygodniach terapii charakteryzują się OLN i risperidon. ASN została oceniona jako terapia o mniejszej efektywności. Należy zwrócić uwagę na to, że Cipriani i wsp. uwzględnili 68 prac, zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej, nie raportując danych na temat potencjalnej heterogeniczności występującej pomiędzy włączonymi badaniami, co stanowi istotne ograniczenie, mogące mieć wpływ na uzyskiwane wyniki. Ponadto Cipriani i wsp. nie uwzględnili istotnych klinicznie parametrów oceny efektywności klinicznej, takich jak m.in. wpływ na objawy metaboliczne czy objawy pozapiramidowe, zastępując je surogatem, czyli odsetkiem osób utraconych z badania, który uzależniony jest nie tylko od rzeczywistych efektów zdrowotnych, ale również od kryteriów zdefiniowanych w protokole badania, które mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Podsumowując, jakość aktualnie dostępnych dowodów naukowych oraz wypływające z nich wnioski pozwalają stwierdzić, że ASN stosowana w leczeniu skojarzonym z Li lub VP, jest terapią o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji objawów manii w przebiegu ChAD typu I. ASN charakteryzuje się natomiast większym bezpieczeństwem stosowania niż OLN w odniesieniu do wpływu na objawy metaboliczne, stanowiące istotny problem podczas terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Zaletą ASN jest także innowacyjna forma farmaceutyczna. Jest ona dostępna w postaci tabletki podjęzykowej, ulegającej szybkiemu rozpadowi i absorpcji w jamie ustnej. Taka forma podania ma szansę poprawić współpracę pacjenta z lekarzem (*adherence*), a co za tym idzie

zwiększyć skuteczność terapii w populacji, która ze względu na specyfikę choroby narażona jest na większe prawdopodobieństwo pominięcia dawki leku czy odstawienia leczenia.

15. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. British Psychological Society and Gaskell. *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. 2006.
3. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996; 276(4):293–299.
4. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, et al. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *Journal of Affective Disorders*. 1990; 20(2):135–141.
5. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(4):425–434.
6. Szádóczy E, Papp Z s, Vitrai J, et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *Journal of Affective Disorders*. 1998; 50(2-3):153–162.
7. Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, et al. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of Affective Disorders*. 2002; 68(2-3):203–213.
8. Roczniki Statystyczne Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii. http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/index.html (4.3.2013).
9. Rybakowski J, Suwalska A, Lojko D, et al. [Frequency of bipolar affective disorders among depressive outpatients treated by psychiatrists]. *Psychiatria polska*. 2004; 38(2):203–216.
10. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *Journal of psychiatric practice*. 2001; 7(5):287–297.
11. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *The American journal of psychiatry*. 2000; 157(11):1873–1875.
12. Association AP, DSM-IV APATF on. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 2000.
13. ICD-10: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (26.9.2011).
14. Jerald Kay, Allan Tasman. *Essentials of Psychiatry*.
15. R.C. Jiloha, M.S. Bhatia. *Psychiatry for general practitioners*.
16. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(6):530–537.
17. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60(3):261–269.
18. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64(6):680–690; quiz 738–739.
19. Psychology Tools » Young Mania Rating Scale (YMRS). <http://psychology-tools.com/young-mania-rating-scale/> (29.7.2011).
20. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*. 1997; 73(3):159–171.
21. Aripiprazol - ChPL - EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf (9.9.2011).
22. European Medicines Agency - Human medicines - Abilify. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human_med_000619.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.9.2011).
23. Meder J, Tyszkowska M, Jarema M, et al. [Antipsychotics in clinical practice. The refractory schizophrenic patients treatment]. *Psychiatria Polska*. 2008; 42(6):859–873.
24. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(3):420–426.

25. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *The American Journal of Psychiatry*. 1995; 152(2):280–282.
26. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Research*. 1995; 59(1-2):57–64.
27. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1990; 264(19):2511–2518.
28. Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *Journal of Affective Disorders*. 2005; 86(1):47–60.
29. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 70(1):19–26.
30. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2005; 17(2):83–93.
31. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58(9):844–850.
32. Bobes J, Saiz Ruiz J, Montes JM, et al. Spanish consensus on physical health of patients with bipolar disorder. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. 2008; 2008(1):26–37.
33. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 68(2-3):167–181.
34. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 68(6):899–907.
35. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58(9):844–850.
36. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. 2009; 23(4):346–388.
37. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Sycrest. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf.
38. FDA. Rejestracja leku Saphris w USA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> (11.8.2011).
39. Olanzapina ChPL. http://sunfarm.pl/media_library/2010/11/1290085460.pdf (8.9.2011).
40. Indeks leków MP - Olanzapina (olanzapine) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=618> (8.9.2011).
41. ChPL ZYPREXA (olanzapina). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf (19.9.2012).
42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> (24.5.2012).
43. Centrum Informacji o Leku - Indeks leków - Abilify. <http://leki-informacje.pl/lek/epar/1,abilify.html> (9.9.2011).
44. Indeks leków MP - Aripiprazol (aripiprazole) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1813> (9.9.2011).
45. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Informator o lekach. <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start> (11.8.2011).
46. Centrum Informacji o Leku - Indeks leków - Charakterystyka Produktu Leczniczego - Kwetiapina. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1137,seroquel-xr-300-mg.html> (9.9.2011).
47. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - ChPL - kwetiapina. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/185089> (9.9.2011).
48. Centrum Informacji o Leku - Indeks leków - Charakterystyka Produktu Leczniczego - Kwetiapina 2. http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/629,ketipinor,2.html#t_4_1 (26.9.2011).
49. Indeks leków MP - Lit (węglan litu) (lithium carbonate) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=504> (10.8.2011).
50. GSK. ChPL - Lithium Carbonicum GSK - 250 mg - tabletki. http://www.gsk.com.pl/produkty/lithium_carbonicum_250mg_tabletki.html (8.9.2011).

51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono (walproinian sodu+kwas walproinowy). <http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Depakine%20Chrono%20300,%20500%20-%20charakterystyka%20produktu.pdf> (8.9.2011).
52. Indeks leków MP - Kwas walproinowy (valproic acid) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=482> (8.9.2011).
53. Kwas walproinowy (opis profesjonalny): Bazalekow.mp.pl. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3391 (8.9.2011).
54. Walproinian sodu (opis profesjonalny): Bazalekow.mp.pl. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=494 (8.9.2011).
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Absenor (walproinian sodu). http://www.leku.pl/Services/MedicaModelService.svc/GetData/Absenor_300_500mg_tabl_pdf (8.9.2011).
56. Depakote ER - diwalproeks (walproinian semisodu). <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM235566.pdf> (26.9.2011).
57. Charakterystyka produktu leczniczego - Karbamazepina. http://ulotkilekow.info/2010-03-03_SmPC%20Amizepin%20PPH%202010_01P.html (8.9.2011).
58. Indeks leków MP - Karbamazepina (carbamazepine) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=424> (8.9.2011).
59. Centrum Informacji o Leku - Indeks leków - Charakterystyka - Karbamazepina. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/2162,amizepin-pph.html> (26.9.2011).
60. Timonil_Ulotka dla pacjenta. http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Timonil_pt_1278309126747.pdf (27.9.2011).
61. Finlepsin_200mg - ChPL. http://www.leku.pl/Services/MedicaModelService.svc/GetData/Finlepsin_200mg_tabl_pdf (8.9.2011).
62. AOTM. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.
63. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
64. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as Adjunctive Treatment for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder: Results of a 12-Week Core Study and 40-Week Extension. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(1):46–55.
65. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, et al. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 81(3):223–229.
66. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(1):62–69.
67. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2008; 192(2):135–143.
68. Eli Lilly. *Clinical Study Report: Olanzapine plus carbamazepine versus carbamazepine alone in the treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder*. 2007.
69. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(10):1316–1325.
70. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004; 6(3):213–223.
71. Astra Zeneca. *Clinical Study Report: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of SEROQUEL (Quetiapine fumarate) as add-on therapy with lithium or divalproex in the treatment of acute mania*. 2002.
72. Yatham LN, Vieta E, Young AH, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22(4):212–220.
73. AstraZeneca. *Clinical Study Report: An International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of SEROQUEL (Quetiapine Fumarate) as Add-on Therapy with Lithium or Divalproex in the Treatment of Acute Mania*. 2002.
74. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(7):673–686.
75. Corrigendum: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disorders*. 12:350.

76. Corrigendum 2: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disord*. 11:673–686.
77. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 122(1-2):27–38.
78. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(8):815–826.
79. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 126(3):358–365.
80. FDA Drug Safety Communication: Serious allergic reactions reported with the use of Saphris (asenapine maleate). 01.09.2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270243.htm> (24.5.2012).
81. Adverse Events Reporting System (AERS). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm270938.htm> (24.5.2012).
82. Adverse Events Reporting System (AERS). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm085916.htm> (24.5.2012).
83. Antipsychotics: risk of venous thromboembolic events: MHRA. 01.06.2009. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087938> (25.5.2012).
84. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. 11.04.2005. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=deaths%20with%20antipsychotics&utm_content=1 (25.5.2012).
85. Antipsychotics: initiative to reduce prescribing to older people with dementia: MHRA. 22.05.2012. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152729> (25.5.2012).
86. Antipsychotics: use in elderly people with dementia: MHRA. 01.03.2009. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088116> (25.5.2012).
87. Komunikat bezpieczeństwa URPLW MiPB dla olanzapiny i innych leków przeciwpsychotycznych. Komunikat archiwalny sprzed 2008 r. http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/olanzapina.pdf (20.9.2012).
88. FDA Drug Safety Communication: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns. 22.02.2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm> (25.5.2012).
89. Antipsychotics: use during third trimester of pregnancy and extrapyramidal effects or withdrawal symptoms in newborns: MHRA. 07.09.2011. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON128953> (25.5.2012).
90. ChPL ABILIFY (arypiprazol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf (25.5.2012).
91. ChPL KETREL (kwetiapina). http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketrel_25.pdf (25.5.2012).
92. ChPL SYCREST (asenapina). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf (25.5.2012).
93. ChPL ZALASTA (olanzapina). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000792/WC500045945.pdf (25.5.2012).
94. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*. 2007; 64(4):442–455.
95. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006; 67(4):509–516.
96. Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, et al. Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003; (3):CD004040.
97. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne *Jarema M (red.)*. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk 2011.
98. Landbloom R, Zhao J, Cazorla P, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in placebo- or olanzapine-controlled studies. *Bipolar Disord*. 2011; 13:65.
99. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar disorders*. 2005; 7(5):424–430.

100. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006; 67(7):1034–1041.
101. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9799):1306–1315.

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Leczeni ogółem w 2009 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań [1].....	19
Tabela 2.	Liczba chorych w poszczególnych kategoriach diagnostycznych na podst. Rybakowski 2004 [2].....	19
Tabela 3.	Częstość występowania współistniejących schorzeń psychiatrycznych w populacji chorych z ChAD.....	25
Tabela 4.	Częstość występowania współistniejących schorzeń somatycznych w populacji chorych z ChAD.....	26
Tabela 5.	Standaryzowane współczynniki śmiertelności w populacji ChAD w odniesieniu do populacji ogólnej.....	26
Tabela 6.	Standaryzowane współczynniki śmiertelności całkowitej w populacji ChAD w podziale na grupy wiekowe w odniesieniu do populacji ogólnej bez hospitalizacji psychiatrycznej w wywiadzie wg Laursen 2007 [30].....	27
Tabela 7.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	44
Tabela 8.	Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	54
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	57
Tabela 10.	Skrócona charakterystyka badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.....	60
Tabela 11.	Definicje odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	61
Tabela 12.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	61
Tabela 13.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	62
Tabela 14.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	63
Tabela 15.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	63
Tabela 16.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	64
Tabela 17.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	64
Tabela 18.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	65
Tabela 19.	Wpływ na objawy manii dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	65
Tabela 20.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	66
Tabela 21.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	66
Tabela 22.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	67
Tabela 23.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	67
Tabela 24.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	68
Tabela 25.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	68
Tabela 26.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	68
Tabela 27.	Wpływ na objawy depresji dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	69
Tabela 28.	Wpływ na jakość życia dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	69
Tabela 29.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	70
Tabela 30.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	71
Tabela 31.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	72
Tabela 32.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	72
Tabela 33.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	73
Tabela 34.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	73
Tabela 35.	Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	74
Tabela 36.	Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	74

Tabela 37. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	75
Tabela 38. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	76
Tabela 39. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	77
Tabela 40. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	77
Tabela 41. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	77
Tabela 42. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	78
Tabela 43. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	78
Tabela 44. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	79
Tabela 45. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	79
Tabela 46. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	79
Tabela 47. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	80
Tabela 48. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	82
Tabela 49. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	83
Tabela 50. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	85
Tabela 51. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	86
Tabela 52. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	86
Tabela 53. Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + ASN vs LN + PLC.....	87
Tabela 54. Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + OLN vs LN + PLC.....	88
Tabela 55. Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + ARP vs LN + PLC.....	88
Tabela 56. Wpływ na utratę z badania dla porównania LN + QTP vs LN + PLC.....	89
Tabela 57. Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla skuteczności (dychotomiczne PK).....	91
Tabela 58. Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla skuteczności (ciągłe PK).....	92
Tabela 59. Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla bezpieczeństwa (dychotomiczne PK).....	92
Tabela 60. Wyniki porównania poszczególnych interwencji względem PLC w terapii złożonej dla bezpieczeństwa (ciągłe PK).....	94
Tabela 61. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania poszczególnych opcji terapeutycznych względem PLC w terapii złożonej.....	96
Tabela 62. Wyniki analizy <i>post hoc</i> w podgrupach pacjentów stosujący lit i walproinianę.....	98
Tabela 63. Wyniki analizy <i>post hoc</i> w podgrupach pacjentów stosujących LN przez okres >4 tyg. oraz 2–4 tyg.	98
Tabela 64. Wyniki analizy <i>post hoc</i> dla remisji choroby zdefiniowanej jako YMRS ≤8 pkt. oraz YMRS ≤5 pkt.	99
Tabela 65. Specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności podczas stosowania terapii lekami przeciwpsychotycznymi.....	102
Tabela 66. Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK).....	104
Tabela 67. Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK).....	105
Tabela 68. Wpływ na objawy pozapiramidowe dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK).....	106
Tabela 69. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK).....	107
Tabela 70. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (ciągłe PK).....	107
Tabela 71. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK).....	108
Tabela 72. Wpływ na objawy metaboliczne dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK).....	109
Tabela 73. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (ciągłe PK).....	110

Tabela 74. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK)	111
Tabela 75. Wpływ na poziom prolaktyny dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK).....	111
Tabela 76. Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs PLC w monoterapii (dychotomiczne PK).....	112
Tabela 77. Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (dychotomiczne PK).....	113
Tabela 78. Pozostałe działania niepożądane dla porównania ASN vs OLN w monoterapii (ciągłe PK).....	115
Tabela 79. Wpływ na utratę z badania z powodu AE dla porównania ASN vs PLC w monoterapii.....	115
Tabela 80. Wpływ na utratę z badania z powodu AEs dla porównania ASN vs OLN w monoterapii.....	116
Tabela 81. Podsumowanie wyników poszerzonej analizy bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań dla ASN stosowanej w monoterapii.....	116
Tabela 82. Przeglądy systematyczne dotyczące ocenianych interwencji w leczeniu epizodów manii z przebiegu ChAD typu I	120
Tabela 81. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	134

17. OCENA ZGODNOŚCI Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMOGÓW DLA ANALIZ HTA

Tabela 83.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.3.2	str. 43
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Dokument główny Rozdz. 2	str. 18
2. opis technologii opcjonalnych	Dokument główny Rozdz. 3	str. 29
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Dokument główny Rozdz. 4.3	str. 42
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Dokument główny Rozdz. 4.2	str. 40
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Dokument główny Rozdz. 12	str. 118
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Dokument główny Rozdz. 1.2	str. 16
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Dokument główny Rozdz. 1.2 Rozdz. 3	str. 16 i 29
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Dokument główny Rozdz. 7	str. 89
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Dokument główny Rozdz. 5.2	str. 48
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks, Rozdz. 1.	str. 9
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Dokument główny Rozdz. 5.1	str. 47
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks, Rozdz. 4.	str. 20
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Dokument główny, Rozdz. 6 Aneks, Rozdz. 7	Dokument główny – str. 60 Aneks – str. 43
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument główny Rozdz. 6 i 10	str. 60 i 99
§ 4.4		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND
