

## **Perazyna w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych – przegląd badań\***

### **Perazine in the treatment of psychotic disorders – research review**

Andrzej Kiejna

Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

#### **Summary**

The author reviewed the relatively poor literature on the topic and its key clinical trial reports on perazine, a classical antipsychotic most frequently prescribed in Poland for psychoses, especially for schizophrenia.

Based mainly on the Leucht and Hartung's metaanalysis as well as on other authors' trials with broader context of typical and atypical neuroleptics comparisons, it could be concluded that the perazine bearing balanced profile of psychotropic action (antipsychotic, anti-autistic and sedative) has also some atypical features which explain its broad applications in clinical practice. Not without a meaning are also a few dozen-fold lower costs of treatment, which are even more meaningful when costs of necessary laboratory tests required for monitoring atypical antipsychotics use are taken into consideration.

*Słowa kluczowe:* perazyna, zaburzenia psychiatryczne, badania kliniczne, analiza piśmiennictwa  
*Key words:* perazine, psychosis, clinical trials, literature analysis

#### **Wstęp**

Odkrycie przez Delaya i Denikera w roku 1952 antypsychotycznego działania chloropromazyny i wprowadzenie do lecznictwa Largactilu stało się wielkim przełomem w leczeniu zaburzeń psychicznych. W pierwszych latach stosowano określone środki ostrożności podczas leczenia nimi chcąc zminimalizować ryzyko objawów niepożądanych. Polegały one na obowiązkowym leżeniu w łóżku, w zaciemnionych salach w początkowej fazie leczenia oraz na monitorowaniu ciśnienia tętniczego krwi i tętna. Kiedy okazało się, że objawy takie jak hipotonia i ogólne osłabienie, są przejściowe, odstąpiono od tych wymogów, a leki neuroleptyczne zaczęto stosować szeroko w warunkach ambulatoryjnych i w dawkach znacznie przekraczających te stosowane w początkowym okresie. Pod koniec lat pięćdziesiątych i w latach sześćdziesiątych XX wieku powstało wiele nowych syntez opartych na modelu fenotiazyny, butyrofenonu

---

\*Publikacja artykułu sponsorowana przez firmę Hasco-lek (producenta leku Perazyna). Artykuł nierecenzowany.

i tioksantenu, i na podstawie budowy chemicznej wyróżniono grupy, charakteryzujące się zróżnicowanym profilem działania klinicznego. Wśród pochodnych fenotiazyny obok prototypowej chloropromazyny i innych leków z łańcuchem alifatycznym (lewomepromazyna i promazyna) dużą popularność zyskały leki z podstawnikiem piperazynewym, a wśród nich perazyna. W Polsce lek ten obok chloropromazyny przez długi okres plasował się jako podstawowy neuroleptyk, dzięki swemu zrównoważonemu profilowi psychotropowemu (działanie przeciwpsychotyczne, antyautystyczne i uspokajające), dobrej tolerancji w małych i średnich dawkach oraz możliwości stosowania go w formie wstrzyknięć domięśniowych, dobrze tolerowanych przez pacjentów. Według danych z rynku farmaceutycznego jest to nadal najczęściej stosowany w Polsce lek przeciwpsychotyczny, ale, co ciekawe, znany zaledwie w kilku krajach europejskich (Niemcy, Holandia, kraje byłej Jugosławii) i niedostępny w USA. Prawdopodobnie dlatego perazyna występuje tylko w pojedynczych badaniach randomizowanych i – zgodnie z wymaganiami współczesnych rekomendacji – nie znajduje się wśród leków wymienianych w międzynarodowych algorytmach leczenia chorych na schizofrenię [1]. Z długoletniej praktyki klinicznej wiadomo jednak, że jest ona lekiem o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, przede wszystkim w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii, ale też i innych zaburzeń psychicznych przebiegających z urojeniami, halucynacjami, lękiem i pobudzeniem psychomotorycznym.

Wprowadzenie nowych leków przeciwpsychotycznych, nazywanych też lekami drugiej generacji lub atypowymi, wiązało się z oczekiwaniem uzyskania leków skuteczniejszych, a jednocześnie lepiej tolerowanych, bezpieczniejszych w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi. Dane z wielu krótkoterminowych badań kontrolowanych i dłuższych – obserwacyjnych – wskazują, że w pewnym zakresie cel ten został osiągnięty. Głównym atutem tych leków, w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi, jest ich mniejsze powinowactwo do układu pozapiramidowego, a także szerszy profil psychotropowy, obejmujący również działanie na tzw. objawy negatywne, dotyczące sfery afektywnej i poznawczej.

Jednak entuzjazm, jaki początkowo towarzyszył wprowadzeniu leków atypowych, wydaje się ostatnio przygasać i pojawia się coraz więcej głosów sceptycznych dotyczących definitywnych korzyści z ich stosowania. Są to głównie opinie lekarzy praktyków, ale też – wprawdzie nieliczne – wywodzące się z gremiów opiniotwórczych, które z zasady odwołują się do wiedzy medycznej opartej na faktach (Evidence Based Medicine, EBM) pochodzącej z randomizowanych badań kontrolowanych (Randomized Control Trials, RCT). Badacze ci twierdzą, że klasyczne leki przeciwpsychotyczne o łagodnym i średnim potencjale są tak samo skuteczne jak leki atypowe [2–4], a perazyna ma nawet niższe ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych niż większość atypowych [5]. Coraz częściej pojawiają się też pytania: Czy leki atypowe, które kilkudziesięciokrotnie przewyższają ceną neuroleptyki klasyczne<sup>1</sup>, również w znaczących proporcjach zmieniają jakość życia pacjentów i ich funkcjonowanie

<sup>1</sup> W Polsce w 2008 wydatki na olanzapinę – najczęściej przepisywany lek atypowy (1 356 376 opakowań) wynosiły 214 035 566 zł, natomiast na perazyne – najczęściej przepisywany neuroleptyk klasyczny (4 429 545 opakowań) wynosiły 8 854 976 zł. IMS Health Raport Farmaceutyczny 04/2010.

społeczne? Czy wywoływane przez niektóre z nich objawy niepożądane, takie jak wzrost masy ciała, poziomu hemoglobiny glikowanej, cholesterolu i trójglicerydów, niosą ten sam „ciężar zagrożeń” co objawy ze strony układu pozapiramidowego, częściej będące następstwem leczenia neuroleptykami klasycznymi? Jak kosztowny okaże się po latach bilans korzyści i strat (uszczerbków na zdrowiu), wśród których porównywane będą na jednej szali np. późne dyskinezy, a na drugiej – cukrzyca typu 2 z jej wszystkimi konsekwencjami medycznymi [6, 7]?

Celem tego artykułu jest przedstawienie danych z badań klinicznych, głównie kontrolowanych, z relatywnie ubożego piśmiennictwa dotyczącego perazyny – najczęściej przepisywanego leku przeciwpsychotycznego w Polsce, którego popularność może być związana (choć nie musi) z jego zrównoważonym profilem działania psychotropowego, zbliżającym go do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji.

### Metaanaliza opublikowana w „The Cochrane Library” [8]

Autorzy opracowania – Leucht S. i Hartung B. – przedstawili wyczerpujący przegląd badań dotyczących perazyny w leczeniu schizofrenii z zastosowaniem metod uwzględniających kryteria zawarte w *The Cochrane collaboration handbook* (za: Alderson 2004) [9]. Do szczegółowej analizy, spośród 32 badań, zakwalifikowano jedynie sześć krótkoterminowych, trwających nie dłużej niż 3 miesiące, które były opisywane jako randomizowane. Były one przeprowadzone w Niemczech. We wszystkich badaniach łącznie brało udział 288 pacjentów, w większości z diagnozą schizofrenii, rozpoznawanej na podstawie kryteriów ICD-9, a w jednym badaniu DSM-III-R. Wiek pacjentów zawierał się w przedziale 18–70 lat, średnia wynosiła od 31 do 37 lat. W badaniach, w których podano informację o płci, była nieznaczna przewaga mężczyzn. Pięć badań przeprowadzono wśród pacjentów szpitalnych, jedno nie zostało jasno określone. Dawka perazyny zawierała się w przedziale 75 do 1000 mg dziennie, średnio wynosiła 300–650 mg dziennie.

Tylko w jednym z omawianych badań [10], trwającym 5 tygodni, z udziałem 95 pacjentów, perazynę porównywano z aktywnym placebo, którym była trimipramina – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny. Perazyna okazała się lekiem wywierającym znamienne statystycznie wpływ na stan ogólny, według oceny klinicznej (clinical global impression, CGI). Natomiast niejednoznaczne były wyniki oceny stanu psychicznego (brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy obu podgrupami) związane z redukcją punktów skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), zarówno w przypadku uznania za poprawę punktu odcięcia na skali poniżej 20%, jak i poniżej 30% całkowitej sumy. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic, jeśli chodzi o występowanie objawów niepożądanych, chociaż u leczonych perazyną statystycznie znamienne częściej podawano co najmniej jedną dawkę leku przeciwparkinsonowskiego.

W pozostałych pięciu badaniach randomizowanych, w których uczestniczyło 193 pacjentów, perazynę porównywano z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. W dwóch lekami porównawczymi był haloperidol (Schmidt i wsp. 1982) [11], (Klimke i wsp. 1993) [12], w trzech innych atypowe leki przeciwpsychotyczne. Wobec leków atypowych – amisulprydu (Rüther 1988) [za: 8] i zotepiny (Dieterle i wsp. 1991)

[13], (Wetzel i wsp. 1991) [14] – perazyna była zastosowana jako „złoty standard” oceny tych leków. Podstawowym kryterium oceny we wszystkich pięciu badaniach było „wcześniejsze wyłączenie z próby”. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy perazyną a porównywanymi lekami przeciwpsychotycznymi. W ocenie ogólnej poprawy pacjenci przydzieleni do grupy perazyny z całą pewnością nie wypadli „no better or worse – ani lepiej ani gorzej” niż pacjenci otrzymujący amisulpryd, chociaż mieli wyjściowo większe nasilenie zaburzeń w skali CGI.

Niejednoznaczne były natomiast oceny dotyczące stanu psychicznego. W porównaniu z haloperidolem nie stwierdzono znaczących różnic, stosując kryterium „ani lepiej ani gorzej”. Z kolei odnosząc się do końcowej oceny w skali BPRS, w badaniu Wetzela i wsp. [14] zotepina wypadła znacząco lepiej niż perazyna, natomiast odwrotny wynik uzyskano w badaniu Dieterlego i wsp. [13], w którym zastosowano metodę przeliczania średniej punktacji w skali BPRS najpierw dla każdego pacjenta, a następnie obliczano średnią dla wszystkich pacjentów. Także w subskali objawów pozytywnych Dieterle i wsp. [13] uzyskali znacząco wyższą skuteczność perazyny w porównaniu z zotepiną.

W ocenie objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego, takich jak akatyżja, dyskineza, parkinsonizm czy drżenia, nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic pomiędzy perazyną a lekami atypowymi (amisulpryd, zotepina). Poza tym we wszystkich pięciu badaniach obserwowane inne objawy niepożądane były podobne w obu porównywanych grupach. Były to następujące odchylenia (proporcje perazyna/atypowe): 1) zaburzenia wegetatywne – 11/7; 2) wzrost transaminaz – 10/3; 3) ortostatyczna hipotensja – 8/11; 4) zmiany w zapisie EEG – 1/3; 5) ze strony układu cholinergicznego: suchość w ustach – 2/2; nieostre widzenie – 1/2.

Leucht i Hartung [8] zwracają uwagę na słabości tych badań. I tak, pomimo jasnych kryteriów włączenia do próby, nie sformułowano powodów ograniczeń w doborze liczebności grup. Wszystkie badania były z założenia krótkoterminowe, czyli nie mogły ocenić długoterminowego efektu perazyny, który jest istotny w leczeniu pacjentów z przewlekłym obrazem zaburzeń. Nie obejmują one także przypadków z pierwszym epizodem choroby, pacjentów w wieku podeszłym i z różnymi postaciami schizofrenii.

Budzi zdziwienie, że perazyna, znana i stosowana od wielu dziesiątków lat, nie ma kontrolowanych badań klinicznych, które by dowodziły, że jej skuteczność jest wyższa od placebo. Tego typu badania są już dzisiaj standardem wobec wszystkich nowych leków wchodzących do praktyki klinicznej. Przeprowadzone stosunkowo niedawno badanie z aktywnym placebo (trimipramina), wykazujące wyższą skuteczność perazyny, może być jedynie uznane za częściowo satysfakcjonujące, gdyż trimipramina ma pewne działanie na układ dopaminowy.

W dyskusji dotyczącej objawów niepożądanych autorzy opracowania zauważają, że wprawdzie w grupie perazyny u „co najmniej jednej osoby stwierdzono objawy niepożądane typu pozapiramidowego”, jednak więcej pacjentów (około 20%) otrzymywało leki przeciwparkinsonowskie. Jest to odsetek zbliżony do odnotowanego w przypadku olanzapiny (16%) (Duggan i wsp. 2005) [15], natomiast wyraźnie niższy niż w grupie „aktywnego placebo”, charakteryzującego się działaniem cholinolitycznym. Dane te

pośrednio mogą potwierdzać hipotezę, że perazyna ma właściwości atypowego leku przeciwpsychotycznego.

Porównanie perazyny z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (zotepiną i amisulprydem) wykazało, że częstość występowania objawów pozapiramidowych nie była wyższa. Dla poszczególnych objawów były to następujące proporcje zdarzeń (perazyna/atypowe): akatyzyja – 3/10; dyskineza – 1/3; złośliwy zespół poneuroleptyczny – 0/1; parkinsonizm – 10/8; drżenia – 4/5. Pośrednio przemawia to również za hipotezą o atypowych właściwościach perazyny, chociaż autorzy metaanalizy – Leucht i Hartung – zastrzegają, że potrzebne są dalsze badania, w większej grupie pacjentów dla weryfikacji tej hipotezy.

### Inne badania międzynarodowe

Badacze z Uniwersytetu w Regensburgu, w Bawarii (the Working Group „Drugs in Psychiatry”, AGATE) [5] przeprowadzili naturalistyczną obserwację obejmującą 6061 pacjentów w 20 jednostkach szpitalnych w celu oceny ryzyka wystąpienia motorycznych objawów pozapiramidowych (EPS) w związku z leczeniem przeciwpsychotycznym, a także sprawdzenia racjonalności zastosowania terminów „typowy” i „atypowy” na podstawie wskaźników EPS. Do badania włączono osoby w wieku 18–65 lat z rozpoznaniem różnych zaburzeń psychiatrycznych. Indeks EPS był związany z częstością stosowania biperidenu – leku przeciwcholinergicznego. Ilorazy szans dla wystąpienia EPS były oceniane dla 15 różnych leków przeciwpsychotycznych.

Okazało się, że grupy „typowych” i „atypowych” leków przeciwpsychotycznych nie są homogenne pod względem ich indeksu EPS i przedstawiają szeroką zmienność wewnątrz każdej grupy. Dlatego częstość występowania EPS nie pozwalała na wyraźne odróżnienie grup od siebie. Stwierdzono, że wskaźnik EPS wzrastał, jeśli uwzględniało się całe spektrum ocenianych leków, co uniemożliwiało określenie granicy odcięcia na skali, a poza tym leki z grupy „typowych”, jak na przykład perazyna, miały niższy wskaźnik ryzyka EPS niż większość „atypowych”. Tym samym Fischer-Barnicol i wsp. [5] kwestionują zasadność tradycyjnego podziału leków przeciwpsychotycznych na „typowe/klasyczne” (TLPP) i „atypowe/drugiej generacji” (ALPP). Proponują równocześnie zastosowanie bardziej przejrzystego numerycznego podziału, który uwzględniałby indeks EPS i był pomocny w ocenie korzyści/ryzyka leków przeciwpsychotycznych.

Badacze z uniwersyteckiej kliniki psychiatrycznej w Hanowerze, Niemcy, przeprowadzili kontrolowane, krótkoterminowe badanie perazyny stosowanej łącznie z karbamazepiną w odniesieniu do działania olanzapiny w schizofrenii [16]. Celem badania było zweryfikowanie hipotezy o porównywalnej skuteczności oraz podobnym ryzyku objawów niepożądanych takiej kompozycji leków wobec olanzapiny stosowanej w monoterapii. Ocenę przeprowadzono u 11 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wg kryteriów DSM-IV, którzy otrzymywali olanzapinę w dawce 14,0 +/- 5,0 mg dziennie i 12 pacjentów otrzymujących perazynę w dawce 360,0 +/- 196,0 mg dziennie w kombinacji z karbamazepiną w dawce 404,0 +/- 229,0 mg dziennie. Objawy psychopatologiczne i stan neuropsychologiczny oceniano trzykrotnie (w dniu

0,7 i 21), wykorzystując Skalę Zespołu Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS), Krótką Skalę Pomiaru Objawów Psychiatrycznych (BPRS) oraz baterię testów neuropsychologicznych (Benton, d2, ZVT, VLMT i MNT-B).

W odniesieniu do objawów pozytywnych olanzapina okazała się skuteczniejsza niż perazyna w kombinacji z karbamazepiną, natomiast podobna była efektywność obydwu form leczenia wobec objawów negatywnych; odnotowano także poprawę w testach oceniających funkcje poznawcze.

### **Polskie badania kliniczne z perazyną**

W 8-tygodniowym, randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym (STOP) [17, 18] porównywano dwie grupy pacjentów (leczonych olanzapiną i perazyną) hospitalizowanych z powodu zaostrzenia się schizofrenii. W grupie leczonych olanzapiną ( $n = 44$ , średnia wieku 39,6 roku) średnia dawka wynosiła  $18,4 \pm 3,2$  mg dziennie, natomiast w grupie leczonych perazyną ( $n = 42$ , średnia wieku 43,2 roku) średnia dawka wynosiła  $294 \pm 108$  mg dziennie. Do oceny efektu klinicznego zastosowano skale PANSS, Calgary Depression Rating Scale (CDRS), CGI oraz Simpson-Angus Scale (SAS) przeznaczoną do badania objawów pozapiramidowych. We wszystkich ocenianych wymiarach efektywność leczenia olanzapiną była istotnie statystycznie wyższa niż u leczonych perazyną. W żadnej z analiz nie ujawniono jakiegokolwiek wpływu olanzapiny na układ pozapiramidowy. Autorzy we wnioskach ocenili olanzapinę – Zolafren jako lek, który w przeciwieństwie do perazyny umożliwia realizację „ponadstandardowych celów leczenia: prospołecznych, poznawczych, przeciwdepresyjnych”. Wyniki te pozostają w dużej sprzeczności z wynikami badań innych autorów [2, 15, 19, 20], którzy nie wykazali aż tak istotnych różnic w działaniu klinicznym pomiędzy olanzapiną a klasycznymi neuroleptykami, szczególnie tymi o łagodnym i średnim potencjale przeciwpsychotycznym. Należy jednak podkreślić, że średnie dawki leków – odnosząc je do ich górnego pułapu terapeutycznego – były raczej wyższe po stronie olanzapiny niż perazyny, co mogło mieć wpływ na silniejszy efekt przeciwpsychotyczny. Trudno natomiast wytłumaczyć odnotowane dysproporcje w zaobserwowanym wpływie na układ pozapiramidowy, gdyż olanzapina nie jest wcale pozbawiona takiego działania, jak wynikałoby z omawionego badania. Również „prospołeczny” wymiar leczenia – raczej niełatwy do oceny w krótkiej 8-tygodniowej perspektywie, włączając w to ostrą fazę psychozy – wypadł w tym badaniu nadzwyczaj korzystnie dla olanzapiny.

Inne publikacje polskich autorów, w których dokonano porównania „typowych” i „atypowych” leków przeciwpsychotycznych, nie oceniają oddzielnie perazyny wśród badanych leków (Jarema, Koniecznyńska 1999; Łoza, Kucharska-Pietura, Dębowska 2001; Mazurek, Łoza, Lecyk 2003) [21–23] lub nie były to badania randomizowane (Terminińska, Mrowiec 1989) [24] i dlatego nie poddano ich analizie w tym opracowaniu.

### **Omówienie i wnioski**

Jest ze wszech miar interesujące, że w ostatnich kilku latach – pomimo wydawałoby się nieuchronnego odchodzenia od leczenia TLPP – pojawia się wiele badań

analitycznych, w których dokonuje się porównań leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z lekami klasycznymi. Ich wyniki nie są jednoznaczne [4, 25, 26]. Badania naturalistyczne (the US-SCAP study), obejmujące dużą populację pacjentów i relatywnie długi czas obserwacji, wykazują wprawdzie przewagę leków atypowych jako grupy, jeśli jednak jako kryterium oceny przyjmuje się czas upływający do zaprzestania leczenia, to wskazują one na wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami [25]. Autorzy stwierdzają, że zarówno leki pierwszej jak i drugiej generacji są wysoce heterogenną grupą, jeśli ocenia się je w realnej rzeczywistości klinicznej, a obserwowane efekty są zależne od tego, czy porównanie dotyczy leków o wysokim czy średnim i niskim potencjale przeciwpsychotycznym. Nie jest natomiast jasne, czy stwierdzona w metaanalizach większa skuteczność ALPP w porównaniu z TLPP polega na silniejszym działaniu przeciwpsychotycznym, czy jest związana z rzadszym występowaniem objawów niepożądanych, głównie ze strony układu pozapiramidowego, co sprzyja przestrzeganiu przez chorych zaleceń lekarskich i w efekcie zwiększa skuteczność leczenia. Wśród leków klasycznych o łagodnym potencjale przeciwpsychotycznym najczęściej porównywanym lekiem jest perfenazyna (znana powszechnie w świecie), natomiast tylko w nielicznych badaniach europejskich prowadzone były badania kontrolowane z odniesieniem do perazyny. Jedyne przeglądy takich badań zostały przeprowadzone w ramach Cochrane Collaboration Library przez Leuchta i Hartunga [8], a jego wyniki potwierdzają przekonanie klinicystów o zrównoważonym profilu psychotropowym i pewnych atrybutach atypowości perazyny, czym można próbować tłumaczyć popularność tego leku w krajach, w których jest on dostępny. Wymagane są jednak dalsze badania kontrolowane, w dużych grupach pacjentów dla potwierdzenia tej hipotezy.

### Piśmiennictwo

1. *Leczenie chorych na schizofrenię*. Algorytmy opracowane w ramach Texas Medication Algorithm Project. Med. Prakt. 2009; Wydanie specjalne1.
2. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. BMJ 2000; 321: 1371–1376.
3. Rosenheck RA. *Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation of antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator*. Psychiatr. Serv. 2005; 56: 85–92.
4. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *New generation antipsychotics versus low potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta analysis*. Lancet 2003; 361: 1581–1589.
5. Fischer-Barnicol D, Languillon S, Haen E i in. *Typical and atypical antipsychotics-the misleading dichotomy. Results from the Working Group „Drugs in Psychiatry” (AGATE)*. Neuropsychobiol. 2008; 57: 80–87.
6. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan data-base*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 328–335.
7. Citrome L, Vreeland B. *Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do?* Postgrad. Med. 2008; 120: 18–33.
8. Leucht S, Hartung B. *Perazine for schizophrenia (review)*. Cochr. Libr. 2008; 3.
9. Alderson P. *Version 4.2.1 of the reviewers' handbook*. Cochr. Libr. 2004; 1.

10. Bender S, Olbrich H, Hornstein C, Schöne W, Falkai P. *Antipsychotic efficacy of trimipramine: double-blind comparison with a classical neuroleptic*. Pharmacopsychiatri 1997; 30: 151.
11. Schmidt LG, Schüssler G, Kappes C-V, Müller-Oerlinghausen B. *A double-blind trial of 2 oral neuroleptics (perazine vs. haloperidol) in different dosages for acute schizophrenic patients*. Nervenarzt 1982; 53: 530–536.
12. Klimke A, Klieser E, Lechmann E, Miele L. *Initial improvements as a criterion for drug choice in acute schizophrenia*. Pharmakopsychiatrie 1993; 26: 25–29.
13. Dieterle DM, Müller-Spahn F, Ackenheil M. *Efficacy and tolerance of zotepine in double-blind comparison with perazine in schizophrenics*. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1991; 59, suppl. 1: 18–22.
14. Wetzel H, Bardelben U, Holsboer F, Benkert O. *Zotepine versus perazine in paranoid schizophrenia: a double-blind controlled trial of antipsychotic efficacy*. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1991; 59, suppl. 1: 23–29.
15. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. *Olanzapine for schizophrenia*. Cochr. Libr. 2005; 2.
16. Ohlmeier MD, Jahn K, Wilhelm-Gossling C i in. *Perazine and carbamazepine in comparison to olanzapine in schizophrenia*. Neuropsychobiol. 2007; 55: 81–88.
17. Łoza B, Masiak M, Bartyzel M i in. *Porównanie skuteczności leczenia chorych na schizofrenię olanzapiną (Zolafren, ADAMED) i perazyną: 8-tygodniowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie pacjentów hospitalizowanych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2004; 4: 465–476.
18. Łoza B. *Nowe wymiary leczenia schizofrenii*. Psychiatr. 2005; 2: 1–8.
19. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S i in. *Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290: 2693–2702.
20. Leucht S, Barnes TR, Kissling W i in. *Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1209–1222.
21. Jarema M, Koniecznyńska Z. *Quality of life of schizophrenic patients treated with classic and „old” atypical neuroleptics*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 9, suppl. 5: 269.
22. Łoza B, Kucharska-Pietura K, Dębowska G. *Atypical versus typical antipsychotics treatment prognosis in first-episode paranoid schizophrenia based on wcts and dichotic listening scores*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11: 285.
23. Mazurek I, Łoza B, Lecyk A. *Atypical versus typical antipsychotic treatment prognosis based on weps and wist scores in paranoid schizophrenia*. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 347.
24. Termińska K, Mrowiec W. *Badanie porównawcze wpływu perazyny, flufenazyny, trifluoroperazyny, chloropromazyny i haloperidolu na objawy pierwotne i deficytowe pierwszego zachorowania na schizofrenię paranoidalną*. Psychiatr. Pol. 1989; 23: 24–30.
25. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D i in. *Time discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia*. BMC Psychiatry 2006; 6: 8.
26. Leucht S, Corves C, Arbter D i in. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009; 373: 31–41.

Adres: Andrzej Kiejna  
50-367 Wrocław  
Wybrzeże L. Pasteura 10