

**Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia olanzapiną
– w porównaniu z perfenazyną – chorych na schizofrenię.
Wyniki 18-tygodniowego badania wielośrodkowego w wa-
runkach podwójnie ślepej próby**

**Safety and efficacy of olanzapine versus perphenazine
in patients with schizophrenia: results of a multicenter, 18-week,
double-blind clinical trial**

Marek Jarema¹, Marcin Olajossy², Włodzimierz Chrzanowski³,
Aleksander Araszkiwicz⁴, Jerzy Landowski⁵, Janusz Rybakowski⁶, Adam Bili-
kiewicz⁷, Jacek Bomba⁸, Grażyna Dębowska⁹

¹ Z III Kliniki Psychiatrii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. M. Jarema

² Z Kliniki Psychiatrii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. med. M. Masiak

³ Z Kliniki Psychiatrii AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. Z. Falicki

⁴ Z Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy
Kierownik: prof. dr hab. med. A. Araszkiwicz

⁵ Z I Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. S. Smoczyński

⁶ Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Rybakowski

⁷ Z II Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. A. Bilikiewicz

⁸ Z Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Katedry Psychiatrii CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. med. M. Orwid

⁹ Z Działu Medycznego, Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Summary

Aim: The primary objective of the study was to evaluate the severity of extrapyramidal symptoms during treatment with olanzapine (10-20 mg) versus perphenazine (8-40 mg) using the Simpson Angus Scale (SAS). The secondary objective was to assess the safety profile and clinical efficacy of the investigated drugs.

Material and method: A total of 95 patients with schizophrenia who met the criteria for DSM-IV were randomized to a double-blind, 18 week prospective comparative trial conducted

in Poland. The tolerance of treatment was assessed with the use of scales: BAS, SAS and UKU. The efficacy of treatment was evaluated with BPRS, PANSS and CGOI scales.

Results: For olanzapine patients, the severity of extrapyramidal symptoms improved after 3 first weeks of treatment, and significantly decreased from the baseline to endpoint. Perphenazine patients showed an increase of extrapyramidal symptoms. The difference of the SAS scores change was statistically significant between olanzapine and perphenazine groups. Akathisia symptoms decreased significantly in the olanzapine group during the treatment period, whereas symptoms of akathisia increased in the perphenazine group. Statistically significant differences of mean change of BAS total score from baseline to endpoint were noted between treatment groups. Treatment - emergent adverse events occurred more frequently in patients receiving perphenazine (46%), than in patients receiving olanzapine (17%). The proportion of patients complying with improvement criteria for CGI scale score was statistically greater in the olanzapine group (72,7%) than in the perphenazine group (47,9%). Results of this study showed that the tolerance profile in patients taking olanzapine is superior to perphenazine. Conclusions: olanzapine was better tolerated than perphenazine. After olanzapine treatment more subjects fulfilled the criterion of improvement and schizophrenic symptoms were less severe than in patients treated with perphenazine.

Słowa kluczowe: schizofrenia, bezpieczeństwo, skuteczność, leczenie, olanzapina, perfenazyna

Key words: schizophrenia, safety, efficacy, treatment, olanzapine, perphenazine

Wstęp

Nowoczesna farmakoterapia schizofrenii ma na celu przede wszystkim skuteczność leczenia szerokiego spektrum objawów choroby. Obecnie uważa się, że skuteczne leczenie oznacza nie tylko wpływ na objawy pozytywne schizofrenii, ale także na inne wymiary choroby: objawy negatywne, afektywne, funkcje poznawcze. Wymogiem jest też, aby stosowana farmakoterapia była bezpieczna, co oznacza, że nie oczekuje się wyraźnych objawów niepożądanych działania neuroleptyku (głównie objawów pozapiramidowych). Pozwala to na kontynuację leczenia i nie bywa przyczyną nacisków ze strony pacjentów i ich rodzin, aby takiego leczenia zaprzestać. Wobec porównywalnej skuteczności klinicznej różnych leków, jednym z najważniejszych kryteriów ich przydatności w praktyce jest ocena tolerancji – leki źle tolerowane, których przyjmowanie związane jest z występowaniem wielu uciążliwych objawów ubocznych, są rzadziej stosowane niż leki, których tolerancja jest dobra.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne, zwane też lekami atypowymi II generacji, spełniają wymogi stawiane nowoczesnym neuroleptykom. Stosowanie tych leków nie wiąże się z występowaniem (lub tylko w niewielkim stopniu) objawów pozapiramidowych oraz wzrostem poziomu prolaktyny i objawów z tym związanych, są one skuteczne na szerokie spektrum objawów schizofrenii (objawy pozytywne, negatywne, afektywne), nie upośledzają (a nawet poprawiają) funkcje poznawcze chorych. Tak więc zalety leków atypowych polegają przede wszystkim na ich lepszej tolerancji, głównie na znacznie mniejszym występowaniu objawów pozapiramidowych. Powoduje to, że leki te coraz szerzej są stosowane u chorych na schizofrenię.

Olanzapina jest atypowym lekiem antypsychotycznym II generacji. Chemicznie (tienobenzodiazepina) podobna jest do klozapiny i ma szerokie spektrum działania farmakologicznego zarówno w badaniach *in vivo*, jak i w eksperymencie na zwierzętach [1, 2]. Udowodniono jej skuteczność na różne objawy schizofrenii, przy dobrym profilu tolerancji [3–12]. Najczęściej, jako lek porównawczy, stosowano haloperidol, silnie działający neuroleptyk, którego przyjmowanie stosunkowo często wiąże się z występowaniem nasilonych objawów niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych przykro odczuwanych przez pacjentów [13, 14]. Dlatego postanowiono porównać efekty stosowania u chorych na schizofrenię olanzapiny (OLZ) z innym silnie działającym lekiem neuroleptycznym, kładąc nacisk na bezpieczeństwo stosowania tych leków. Jako lek referencyjny wybrano perfenazynę (PFZ) ze względu na jej siłę działania antypsychotycznego oraz fakt, że jest ona stosunkowo często stosowanym neuroleptykiem w Polsce.

Cel badania

Głównym celem badania była ocena nasilenia objawów pozapiramidowych, za pomocą skali SAS [15], u chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną (OLZ) w dawkach 10–20 mg/dobę, w porównaniu z perfenazyną (PFZ) w dawkach 8–40 mg/dobę. Ponadto dodatkowym celem była ocena bezpieczeństwa badanych leków oraz porównanie ich skuteczności.

Materiał i metoda

Zbadano 95 chorych na schizofrenię leczonych w następujących ośrodkach: III Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinice Psychiatrycznej AM w Bydgoszczy, Klinice Psychiatrycznej AM w Lublinie, Klinice Psychiatrycznej AM w Poznaniu, I Klinice Psychiatrycznej i II Klinice Psychiatrycznej AM w Gdańsku, Klinice Psychiatrycznej CM UJ w Krakowie, Klinice Psychiatrycznej AM w Białymstoku.

Wśród badanych były 33 (34,7%) kobiety i 62 mężczyzn (65,3%). Średni wiek badanych wynosił $35,2 \pm 11$ lat. Kryterium włączenia do badań było: rozpoznanie schizofrenii według DSM-IV [16] – typ zdeorganizowany, katatoniczny, paranoidalny, nie różnicowany – ciężkość objawów oceniana na co najmniej 4 (średnie) w skali CGI, wiek 18–65 lat, świadoma zgoda pacjenta. Kryterium wyłączenia stanowiło: przede wszystkim obecność innych zaburzeń psychicznych, istotnych klinicznie schorzeń somatycznych, nadużywanie substancji psychoaktywnych itp. Po zakwalifikowaniu chorych do badań odstawiano dotychczas przyjmowany lek (jeżeli byli uprzednio leczeni neuroleptykami) od 2 do 9 dni. W tym czasie przeprowadzano ocenę stanu pacjenta oraz badania laboratoryjne (okres screeningu). Następnie weryfikowano kryteria włączenia do badania i wyłączenia z niego. Okres leczenia obejmował 18 tygodni. W tym czasie dokonywano klinicznej oceny chorych w odstępach co tydzień przez pierwsze 6 tygodni, potem za 2 tygodnie, a od 10. tygodnia leczenia – co 4 tygodnie. W sumie dokonano 10 ocen pacjentów w ciągu 18 tygodni.

Oceny stanu psychicznego dokonywano za pomocą skal: Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS [17], Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS [18], Clinical Global Impression – CGI [19] 10 razy w ciągu 18 tygodni. W tych samych okresach oceniano tolerancję leczenia farmakologicznego, stosując skale: Barnes Akathisia Scale – BAS [20], Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale – SAS [15] oraz UKU Side Effect Rating Scale [21].

Badanie przeprowadzono w warunkach próby podwójnie ślepej, przy czym randomizacja pacjentów do grupy leczonej OLZ lub PFZ odbywała się w stosunku 1:1. W sumie 47 chorych otrzymywało OLZ, a 48 – PFZ. Początkowa dawka OLZ (Zyprexa® - Eli Lilly) wynosiła 10 mg/d, podawana wieczorem, i mogła być zwiększona do 15 lub 20 mg od 4 tygodnia leczenia. PFZ podawano początkowo w dawce 8 mg dziennie, po 3 dniach – 16 mg, a od 3. tygodnia – 24 mg. Dawka PFZ (Trilaphon® -Schering-Plough) mogła być zwiększona od 4. tygodnia leczenia aż do 40 mg dziennie. Istniała możliwość zmiany dawki leków w przypadkach uzasadnionych klinicznie – wtedy również lekarz mógł, na każdym etapie badania, złamać kod i dowiedzieć się, jaki lek przyjmuje pacjent.

Jako leczenie dodatkowe dozwolone było podawanie leków uspokajających z grupy benzodiazepin (np. lorazepam, temazepam, diazepam lub oksazepam) przy czym zalecano stosowanie jak najniższych dawek i przez okres nie dłuższy niż 42 dni. Dopuszczono też podawanie leków antycholinergicznym (benzatropina lub biperiden), w dawkach 1–6 mg dziennie, oraz propranololu (10–30 mg) w przypadku akatyzy. Inne leki psychotropowe nie były stosowane.

Analiza statystyczna wyników została oparta na zasadzie „intencja leczenia” (*intent to treat*). Do analizy zakwalifikowano wszystkich chorych włączonych do badania, którzy byli przynajmniej raz oceniani po okresie screeningu. Oceniano zmiany parametrów między rozpoczęciem badania a ostatnią wizytą (LOCF) oraz zmiany parametrów między wizytami oraz różnice między grupami. Analizę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia przeprowadzono stosując analizę wariancji ANOVA. Za kryterium poprawy przyjęto zmniejszenie się sumy punktów w skali PANSS i BPRS o co najmniej 20% pomiędzy wizytą pierwszą a końcową. Proporcje pacjentów, którzy spełnili to kryterium, w obu grupach były ocenione za pomocą testu Chi² oraz dokładnego testu Fischera. Występowanie objawów niepożądanych zależnych od leczenia oceniono używając testu Chi² Pearsona. W analizie stosowano testy dwustronne na poziomie istotności $\alpha = 0,05$

Wyniki

Z 95 chorych, włączonych do badania, 62 (65,3%) ukończyło 18 tygodni leczenia, a 33 (34,7%) przerwało leczenie wcześniej; nieistotnie więcej chorych było leczonych PFZ niż OLZ – tabela 1. Trzech pacjentów z grupy OLZ wyłączono z analizy statystycznej, ze względu na brak ocen po wizycie screeningowej.

Tabela 1

Przedwczesne zakończenie leczenia

Opisem	OLZ (47)	PFZ (43)	Razem (90)
Ukończono badanie	33 (70,2%)	30 (69,8%)	63 (70,3%)
Przedwczesne zakończenie badania:	14 (29,8%)	13 (30,2%)	27 (30,0%)
Nie skuteczność (ocena lekarza)	3 (6,4%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Nie skuteczność (ocena pacjenta i lekarza)	4 (8,5%)	3 (6,9%)	7 (7,7%)
Nie spełnienie kryteriów w/w leczenia	0	1 (2,3%)	1 (1,1%)
Poproszenie	0	1 (2,3%)	1 (1,1%)
Decyzja pacjenta	5 (10,6%)	3 (6,9%)	8 (8,9%)
Decyzja lekarza	2 (4,3%)	0	2 (2,2%)

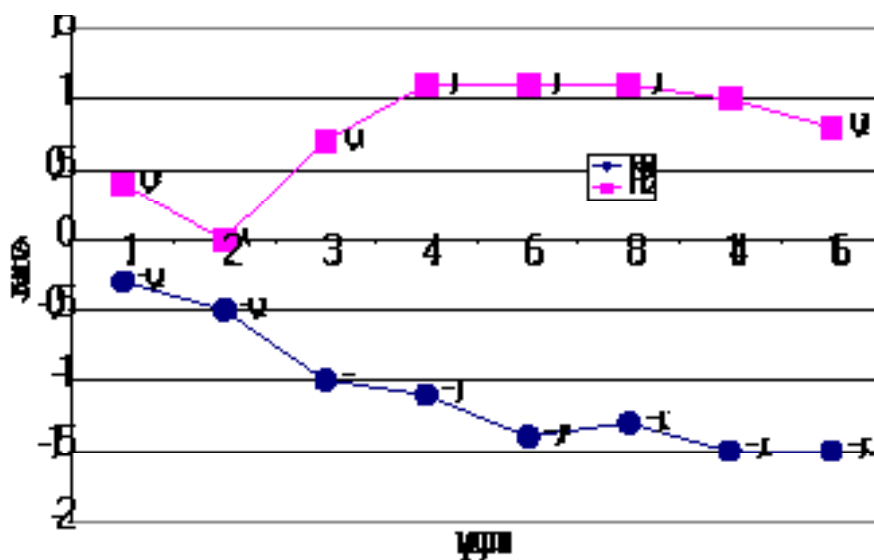
Bezpieczeństwo leczenia

Średnia dawka OLZ wynosiła $13,8 \pm 3,7$ mg a PFZ $29,7 \pm 5,1$ mg. W ocenie początkowej, w obu grupach, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów pozapiramidowych. W trakcie trwania badania leki przeciwparkinsonowskie otrzymał 1 pacjent w grupie OLZ oraz 11 pacjentów w grupie PFZ. U pacjentów przyjmujących OLZ nasilenie objawów pozapiramidowych uległo istotnemu zmniejszeniu już po trzech tygodniach leczenia i na zakończenie leczenia było mniejsze o 1,5 pkt wobec wartości początkowej ($p=0,018$). Natomiast u leczonych PFZ nasilenie objawów pozapiramidowych zwiększyło się (średnia suma punktów SAS wzrosła o 0,8, tj. od wartości 2,4 do 3,2 pkt ($p=0,281$)). Różnica zmiany punktów w skali SAS między grupami chorych leczonych OLZ i PFZ była statystycznie istotna ($p=0,02$). Średnią zmianę punktacji w skali SAS w trakcie leczenia ilustruje rysunek 1.

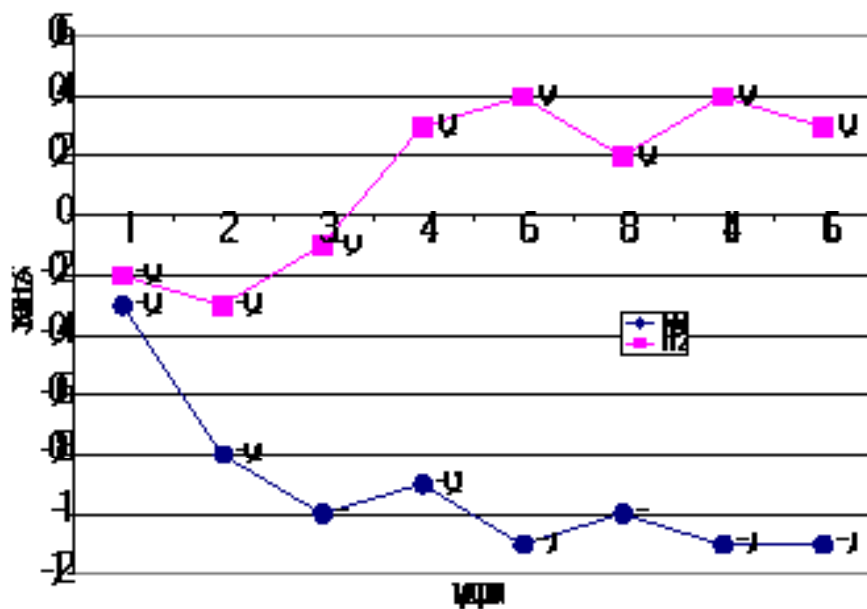
Objawy akatyzy mierzone za pomocą skali BAS, w obu grupach chorych, przed leczeniem nie różniły się istotnie (odpowiednio 1,7 pkt oraz 1,8 pkt, $p=0,859$). W czasie leczenia OLZ objawy akatyzy uległy istotnemu zmniejszeniu (od 1,7 do 0,6 pkt, $p=0,002$), a u chorych leczonych PFZ – nasileniu (od 1,8 do 2,1 pkt, $p=0,452$). Różnica zmiany punktów w skali BAS między grupami chorych leczonych OLZ i PFZ była statystycznie istotna ($p=0,006$). Średnią zmianę w trakcie leczenia nasilenia objawów akatyzy mierzonych za pomocą skali BAS ilustruje rysunek 2.

Działania niepożądane zanotowane w czasie leczenia występowały w większym odsetku u chorych leczonych PFZ (46%) niż OLZ (17%). Odsetek objawów niepożądanych ze strony układu nerwowego był 2 razy większy u chorych otrzymujących PFZ (42%) niż OLZ (19%). Porównanie częstości występowania objawów niepożądanych w zależności od ich nasilenia, w grupach chorych leczonych OLZ i PFZ, ilustruje rysunek 3.

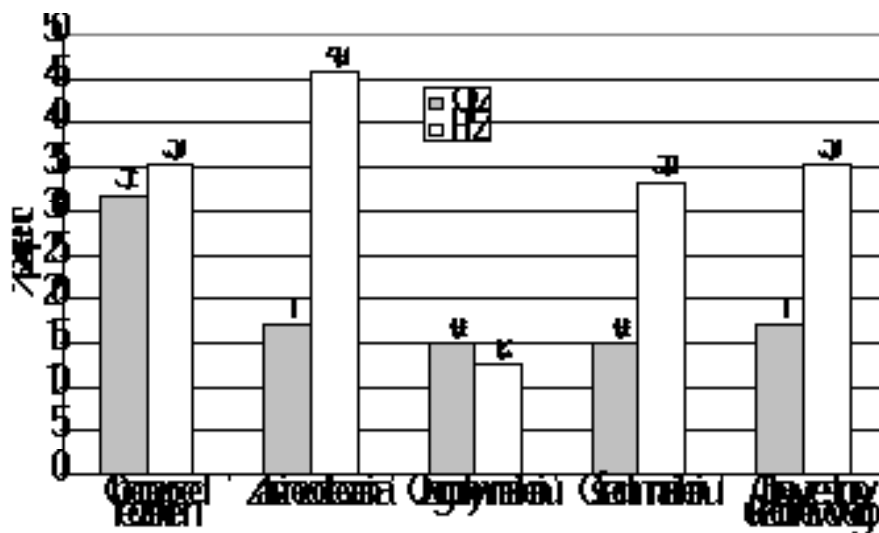
Najczęstszym objawem niepożądanym u chorych leczonych PFZ była bezsenność (16,7%), wzrost napięcia mięśni (14,6%), drżenia (12,5%) i akatyzyja (8,3%), a



Rys. 1 Zmiany nasilenia objawów pozapiramidowych



Rys.2 Zmiany nasilenia objawów akatyzi



kys. 3 Objawy niepożądane

u leczonych OLZ – bezsenność (8,5%), bóle głowy (6,4%) i tachykardia (6,4%). Nie zbadano, czy różnice te były istotne statystycznie. Poważne objawy niepożądane (*serious adverse events*) odnotowano u 2 chorych (2,1%): przedawkowanie leku w grupie OLZ i próba samobójcza w grupie PFZ. Ocena tolerancji leczenia za pomocą skali UKU ujawniła u chorych przyjmujących PFZ istotnie większe ($p < 0,05$), w porównaniu z przyjmującymi OLZ, narastanie w czasie leczenia takich objawów, jak zubożenie emocjonalne, skrócenie snu, sztywność mięśniowa, hiperkinezy, drżenie. Z kolei w trakcie leczenia OLZ odnotowano narastanie „innych bólów głowy”, czego nie zaobserwowano u leczonych PFZ.

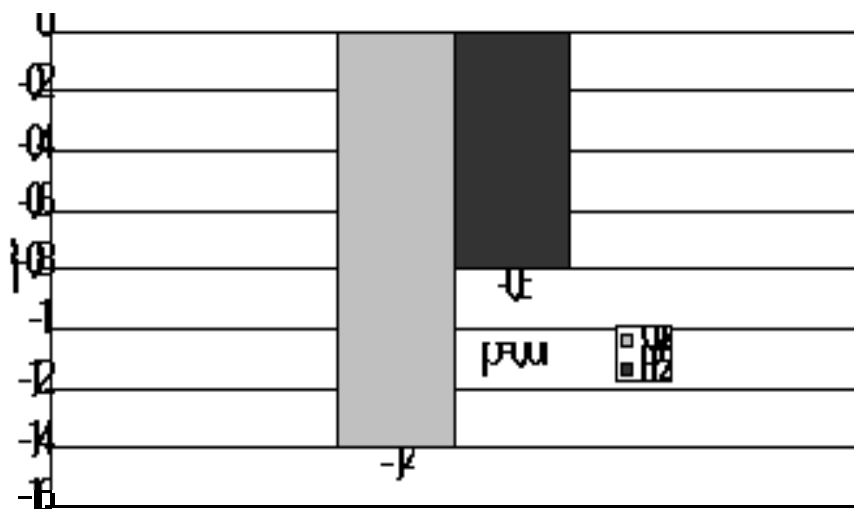
Ocena parametrów życiowych w czasie leczenia nie ujawniła ich różnic między grupami, z wyjątkiem rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji stojącej, którego średnia zmiana u leczonych OLZ wyniosła 1 mmHg, a u leczonych PFZ – 2,6 mmHg ($p = 0,043$). W grupie chorych leczonych OLZ średnia masa ciała wynosiła przed leczeniem $76,3 \pm 18,7$ kg, a po 18 tygodniach wzrosła do $78,1 \pm 17,1$ kg ($p = 0,006$), natomiast w grupie leczonych PFZ wynosiła odpowiednio $74,5 \pm 14,2$ kg oraz $74,2 \pm 14,9$ kg ($p = 0,530$). Średnia zmiana masy ciała u leczonych OLZ wyniosła $1,9 \pm 4,5$ kg i była istotnie większa niż u leczonych PFZ: $-0,3 \pm 3,5$ kg ($p = 0,01$). W zakresie rutynowych badań laboratoryjnych, wykonywanych w czasie leczenia, nie zanotowano istotnych klinicznie odchyżeń od normy w obu grupach leczonych pacjentów.

Skuteczność leczenia

Jak wspomniano, celem niniejszego badania była ocena bezpieczeństwa badanych leków (wielkość badanej grupy była dobrana do wykrycia różnic w skali SAS), ale dodatkowym celem była ocena skuteczności leczenia. Wobec tego zebrano także informacje dotyczące skuteczności leczenia (BPRS, PANSS, CGI) oraz przeprowadzono ich analizę.

Zarówno w grupie leczonych OLZ, jak i PFZ, zanotowano istotną ($p=0,001$) poprawę kliniczną mierzoną sumą punktów skali PANSS. Poprawa po leczeniu była nieistotnie większa u chorych leczonych OLZ niż PFZ (średnia zmiana sumy punktów w skali PANSS wynosiła odpowiednio OLZ – 24,2 pkt., PFZ – 16,8 pkt.). Średnia zmiana nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych oraz oceny zaburzenia nastroju uległa wyraźnej poprawie w czasie leczenia, ale w grupach chorych leczonych OLZ lub PFZ nie różniła się istotnie. Podobnie w ocenie w skali BPRS, po 18 tygodniach leczenia, zmniejszenie się nasilenia objawów schizofrenii w skali BPRS było większe u chorych leczonych OLZ niż PFZ ($-14,3 \pm 11,9$ w porównaniu z $-10,2 \pm 13,6$, $p=0,132$). Odsetek pacjentów spełniających kryterium poprawy (spadek punktacji w skali BPRS o co najmniej 20%) był statystycznie istotnie wyższy wśród leczonych OLZ (77,5%) niż PFZ (50%) – $p=0,013$. W punkcie wyjściowym badania nie stwierdzono istotnych różnic między grupami chorych leczonych OLZ i PFZ w ciężkości choroby ocenianej za pomocą skali CGI (5,0 w porównaniu z 4,9, $p=0,73$). W czasie leczenia zmniejszenie się ciężkości choroby było statystycznie istotnie większe u chorych leczonych OLZ niż PFZ – rys. 4.

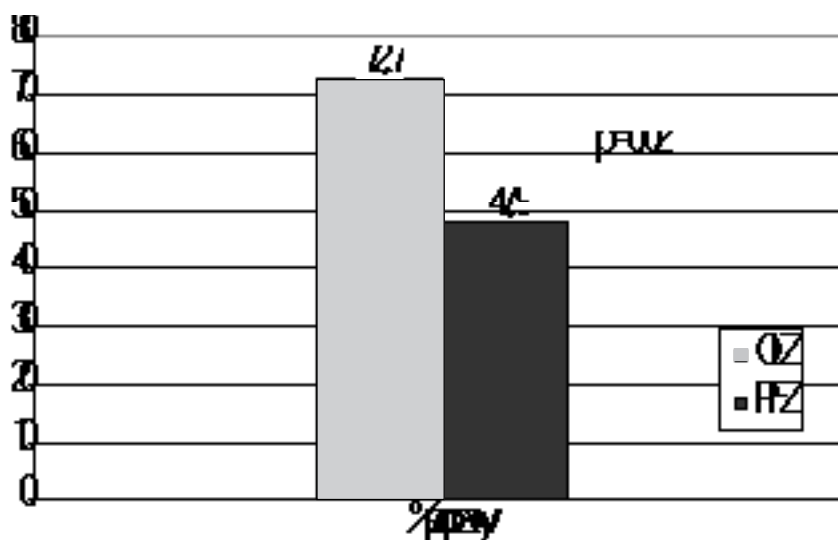
Ponadto odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria poprawy w skali CGI (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa), był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych OLZ niż PFZ – rys. 5



Rys. 4 CGI: Ciężkość choroby, zmiana po leczeniu

Dyskusja

Wyniki niniejszej pracy potwierdziły wcześniejsze doniesienia [3, 4, 9, 22–25] o dobrej tolerancji stosowania olanzapiny u chorych na schizofrenię oraz doświad-



Rys. 5 CGI: Poprawa po leczeniu

czenia z codziennej praktyki. Ogólnie, leczenie OLZ lub PFZ okazało się bezpieczne, jakkolwiek leczenie OLZ wiązało się z lepszą tolerancją w porównaniu z PFZ.

Lepsza tolerancja OLZ dotyczyła głównie objawów pozapiramidowych. Jak wiadomo, objawy te są niekiedy bardzo uciążliwe dla pacjentów, utrudniają im normalne funkcjonowanie i są odczuwane jako przykre doznania. Ponieważ pacjenci wiążą te doznania z przyjmowanym lekiem, często występowanie tych objawów powoduje niechęć chorych do dalszego przyjmowania leku, albo wręcz samowolne zaprzestanie leczenia. Ocenia się, że od 7 do 57% pacjentów otrzymujących klasyczne neuroleptyki wykazuje brak współpracy przy ich przyjmowaniu, często związany z nieprzyjemnymi doznaniem, takimi jak np. objawy pozapiramidowe [12]. Dlatego dobra tolerancja leku przeciwpsychotycznego jest ważnym elementem procesu terapeutycznego, poprawiającym m.in. współpracę pacjenta i lekarza. Poza problemem współpracy, obecność objawów niepożądanych, a głównie neurologicznych – pozapiramidowych i akatyzi, stwarza znaczny dyskomfort dla pacjentów. Poza nieprzyjemnymi doznaniem fizycznymi, bardzo często objawom tym towarzyszy lęk, niepokój, bezsenność. Może się zdarzyć, że nasilone objawy niepożądane są powodem niskiej samooceny, poczucia bezradności, a także braku perspektyw życiowych, co w połączeniu ze świadomością choroby oraz koniecznością długotrwałego leczenia może prowadzić do myśli rezygnacyjnych. Innym aspektem, o społecznym wymiarze, jest fakt, że objawy takie są widoczne nawet dla nieprofesjonalistów, co z kolei sprawia, że otoczenie chorego odbiera je jako coś „nienormalnego”, oznakę choroby. Sprzyja to stygmatyzacji chorych, a to prowadzi do ich społecznego izolowania, które jest bardzo trudne do korygowania. Między innymi dlatego część pacjentów obawia się przyjmowania leków, które powodują uciążliwe – i widoczne – objawy niepożądane, przede wszystkim objawy pozapiramidowe. Dobry profil tolerancji leku ma więc daleko większe znaczenie niż

czysto medyczna ewidencja obecności i nasilenia objawów.

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, także wyniki niniejszego opracowania wskazują na korzystny profil tolerancji OLZ. Objawy pozapiramidowe (które występowały po wcześniejszym leczeniu innymi neuroleptykami) ulegały łagodzeniu w czasie leczenia OLZ. Tran i wsp. [24] opisują podobną tendencję, określając to zjawisko jako przejściowe występowanie objawów pozapiramidowych w czasie leczenia OLZ. U chorych leczonych OLZ punktacja w skali SAS uległa zmniejszeniu średnio o -1,5. Podobnie Sanger i wsp. [26] stwierdzili, że leczenie OLZ wiązało się z istotną poprawą w zakresie pozapiramidowych objawów niepożądanych: zmiana punktacji w skali SAS po 6 tygodniach leczenia OLZ wynosiła -0,5, a w skali BAS -0,1 – w obecnym badaniu -1,1. Różnice w tych wynikach można tłumaczyć czasem obserwacji – im dłużej trwa leczenie OLZ, tym większe jest prawdopodobieństwo zmniejszania się nasilenia objawów pozapiramidowych i akatyzi.

Z piśmiennictwa wiadomo, że leczenie zarówno niskimi ($5 \pm 2,5$ mg), średnimi ($10 \pm 2,5$ mg), jak i wysokimi ($15 \pm 2,5$ mg) dawkami OLZ wiązało się z istotnie mniejszymi wartościami w skali SAS lub BAS niż przy leczeniu haloperidolem lub podawaniu placebo [3]. W dużej grupie chorych (2606 pacjentów) stwierdzono istotną różnicę w występowaniu objawów pozapiramidowych między leczonymi OLZ a otrzymującymi haloperidol [12]. Wszystkie te doniesienia są zgodne z naszymi obserwacjami o lepszej tolerancji OLZ niż neuroleptyków klasycznych, w tym o rzadszym występowaniu objawów pozapiramidowych i akatyzi w czasie leczenia OLZ.

Średnia zmiana masy ciała pacjentów leczonych OLZ przez 18 tygodni wynosiła $+1,9 (\pm 4,5)$ kg i była istotnie większa od zmiany masy ciała po leczeniu PFZ. Jak podkreśla Baptista [27] w przeglądowym artykule, wzrost masy ciała obserwuje się w czasie leczenia różnymi neuroleptykami, w tym pochodnymi fenotiazyny lub tioksantenu. Podobnie, zjawisko to notowano u chorych otrzymujących leki atypowe – np. po 16 tygodniach leczenia klozapiną stwierdzono wzrost masy ciała o 8,9% (6,3 kg), w porównaniu z wagą wyjściową. Według Umbrichta i wsp. [28] przyrost masy ciała w czasie leczenia klozapiną jest obserwowany zarówno w początkowym okresie leczenia, jak i do 3 lat. Zjawisko wzrostu masy ciała występuje wyraźniej u pacjentów hospitalizowanych; po wypisaniu ze szpitala znaczny odsetek chorych traci na wadze, głównie dzięki większej fizycznej aktywności. Według Wirshing i wsp. [29] wzrost masy ciała po leczeniu OLZ można zmniejszyć poprzez odpowiednią dietę i zmianę trybu życia. Problem wzrostu masy ciała w czasie leczenia neuroleptykami postrzegany bywa przez chorych bardzo indywidualnie. Dla niektórych osób jest to zjawisko bardzo niekorzystne, dla innych nie. Ważne wydaje się jednak, że przypadki zaprzestania leczenia neuroleptykami z powodu wzrostu masy ciała nie są liczne. Gdy leczenie jest skuteczne, osiągnięty jest najważniejszy cel leczenia, natomiast problem wzrostu masy ciała, jeżeli występuje, można korygować odpowiednią dietą i zmianą trybu życia.

Stosowanie OLZ i PFZ okazało się skuteczne w leczeniu schizofrenii. Jest to potwierdzeniem wcześniejszych doniesień i doświadczeń klinicznych [11, 12]. Oba leki okazały się skuteczne zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne schizofrenii. Wprawdzie nie stwierdziliśmy istotnej statystycznie różnicy w zmniejszeniu się na-

silenia objawów schizofrenii po leczeniu OLZ lub PFZ, ale ocena ciężkości choroby po leczeniu OLZ była istotnie mniejsza niż po leczeniu PFZ. Odsetek pacjentów spełniających kryterium poprawy (spadek punktacji w skali BPRS o co najmniej 20%) był statystycznie istotnie wyższy wśród leczonych OLZ niż PFZ. Nasze badania świadczą o dobrych efektach stosowania olanzapiny w różnych stadiach schizofrenii, ponieważ pacjenci włączeni do badań chorowali zarówno długo, jak i krótko. Skuteczność OLZ potwierdzano także w leczeniu szczególnej grupy chorych – lekoopornych. Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę po leczeniu OLZ, wynosił 47% i był wyższy niż wśród chorych leczonych haloperidolem – 37% [5]. Jest to ważne, gdyż o powodzeniu leczenia OLZ może decydować obecność tzw. objawów deficytowych. Kopelowicz i wsp. [30] oceniali wyniki leczenia OLZ, w dawkach 5–30 mg, 39 chorych na schizofrenię, przez 12 tygodni. Leczenie to spowodowało wyraźną poprawę u chorych bez cech deficytu, natomiast takiej poprawy nie obserwowano u pacjentów z objawami deficytowymi. W obu grupach stwierdzano zmniejszenie się nasilenia objawów pozapiramidowych w czasie leczenia OLZ. Tak więc poprawa kliniczna w czasie leczenia OLZ może zależeć od obecności tzw. objawów deficytowych, czego w obecnym opracowaniu nie badano.

Wyraźniejsze zmniejszenie się nasilenia objawów psychotycznych, w skali BPRS, obserwowali Sanger i wsp. [26] po leczeniu OLZ chorych z pierwszym epizodem psychotycznym, niż po leczeniu haloperidolem: 67,2% chorych leczonych OLZ spełniło kryterium poprawy, tj. zmniejszenia się o 40% objawów w skali BPRS, wobec 29,2% leczonych haloperidolem. W obecnym opracowaniu, które dotyczyło chorych w różnym stadium choroby, odsetki pacjentów spełniających kryterium poprawy wynosiły 60% u leczonych OLZ (a więc podobnie jak w badaniu Sangera i wsp.[26]) i 40% u leczonych PFZ. Autorzy ci obserwowali lepszą poprawę po leczeniu mężczyzn niż kobiet oraz chorych z rozpoznaniem zaburzeń podobnych do schizofrenii (schizophreniform disorders) niż samej schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej; w obecnym materiale chorych z takim rozpoznaniem nie było.

Wnioski

1. Badanie wykazało korzystniejszy profil tolerancji olanzapiny w porównaniu z perfenazyną. Odsetek pacjentów, u których w czasie leczenia zanotowano objawy niepożądane, był w grupie leczonych perfenazyną większy niż u leczonych olanzapiną. W czasie leczenia olanzapiną nasilenie niepożądanych objawów pozapiramidowych oraz akatyzzji istotnie zmniejszyło się, natomiast wzrosło podczas leczenia perfenazyną
2. Leczenie olanzapiną lub perfenazyną, przez 18 tygodni, chorych na schizofrenię spowodowało wyraźną poprawę stanu psychicznego. W ocenie lekarskiej po leczeniu olanzapiną objawy schizofrenii były istotnie mniej nasilone (choroba „mniej ciężka”) niż po leczeniu perfenazyną
3. Po leczeniu olanzapiną istotnie więcej pacjentów spełniało kryterium poprawy niż po leczeniu perfenazyną.

Piśmiennictwo

1. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NS, Seeman P, Wong DT. *Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine*. *Neuropsychopharmacol.* 1996; 14: 87–96.
2. Moore NA, Calligaro DO, Wong DT, Bymaster FP, Tye NC. *The pharmacology of olanzapine, a novel atypical antipsychotic agent*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262: 545–551.
3. Beasley SM, Tollefson G, Tran P. *Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial*. *Neuropsychopharmacol.* 1996; 14: 111–123.
4. Beasley SM, Tollefson G, Tran P. *Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials*. *J. Clin. Psychiatr.* 1997; 58, supl. 10: 7–12.
5. Breier A, Hamilton SH. *Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia*. *Biol. Psychiatr.* 1999; 45: 403–411.
6. Fulton B, Goa KL. *Olanzapine. A review of its pharmacological and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses*. *Drugs* 1997; 53: 281–298.
7. Gerlach J, Peacock L. *New antipsychotics: the present status*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 10, supl. 3: 39–48.
8. Glazer WM. *Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use*. *J. Clin. Psychiatr.* 1997; 58, supl. 10: 18–21.
9. Jarema M. *Badania kliniczne olanzapiny. Przegląd piśmiennictwa*. W: Kostowski W, Jarema M., red. *Olanzapina, lek przeciwpsychotyczny nowej generacji*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków; 1998; s. 19–27.
10. Kostowski W, Jarema M., red. *Olanzapina, lek przeciwpsychotyczny nowej generacji*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków; 1998.
11. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Kruger JA, Tamura RN, Grafeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. *Am. J. Psychiatr.* 1997; 154: 457–465.
12. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH. *Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine and haloperidol*. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154, 9: 1248–1254.
13. Goldstein JM. *Atypical antipsychotic drugs: beyond acute psychosis, new directions*. *Emerging Drugs* 1999; 4: 127–151.
14. Weiden P, Aquila R, Standard J. *Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia*. *J. Clin. Psychiatr.* 1996; 57, supl. 11: 53–60.
15. Simpson GM, Angus JWS. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; supl. 212: 11–19.
16. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. IV edition. Washington: APA; 1994.
17. Overall JE, Gorham DR. *The Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychol. Rep.* 1962; 10: 799–812.
18. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schiz. Bull.* 1987; 13: 261–276.
19. Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, revised*. US Department of Health, Education and Welfare. Rockville, MD: NIMH; 1976.
20. Barnes TR. *A rating-scale for drug-induced akathisia*. *Brit. J. Psychiatry* 1989; 154: 672–676.
21. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. *The UKU side effect rating scale*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; 76, supl. 334.
22. Beasley SM, Tollefson G, Tran P. *Safety of olanzapine*. *J. Clin. Psychiatr.* 1997; 58, supl. 10:

- 13–17.
23. Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Carrasco PR, Saiz CA, Carbonell EF. *The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study)*. J Clin. Psychiatr. 2000; 61: 335–343.
 24. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM. *Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia*. J. Clin. Psychiatr. 1997; 58 (5): 11–19.
 25. Weiden P. *Olanzapine: a new atypical antipsychotic*. J. Prac. Psychiatr. Behav. Health 1997; 3: 49–53.
 26. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD. *Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 79–87.
 27. Baptista T. *Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management*. Acta Psychiatr. Scand. 1999; 100: 3–16.
 28. Umbricht DSG, Pollack S, Kane JM. *Clozapine and weight gain*. J. Clin. Psychiatr. 1994; 55, supl. 9: 157–160.
 29. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. *Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities*. J. Clin. Psychiatr. 1999; 60: 358–363.
 30. Kopelowicz A, Zarate R, Tripodis K, Gonzalez V, Mintz J. *Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 987–993.

Otrzymano: 4.02.2003

Zrecenzowano: 28.03.2003

Przyjęto do druku: 8.05.2003

Adres: Marek Jarema
III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9
jarema@ipin.edu.pl