

## Prospektywne badanie oparte na obserwacji chorych na schizofrenię w Polsce – wstępne wyniki dotyczące skuteczności i tolerancji leczenia po 6 miesiącach

### Prospective observational study of outpatients with schizophrenia in Poland: preliminary 6 month efficacy and tolerability results

Joanna Meder<sup>1</sup>, Grażyna Dębowska<sup>2</sup>, Joanna Lis<sup>2</sup>,  
Aleksander Araszkiewicz<sup>3</sup>, Katarzyna Sierosławska<sup>1</sup>,  
Andrea Kolesaric<sup>4</sup>, Tamas Treuer<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Z Zakładu Rehabilitacji Psychiatrycznej IPiN w Warszawie  
Kierownik: dr hab. n. med. J. Meder

<sup>2</sup> Z Działu Medycznego, Eli Lilly Warszawa Polska

<sup>3</sup> Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Araszkiewicz

<sup>4</sup> Z Eli Lilly Regional Operations, Wiedeń, Austria

#### Summary

**Aim:** To compare the effectiveness and tolerability of olanzapine and other antipsychotic treatments (6 months after enrolment) in Polish patients with schizophrenia participating in the IC-SOHO (the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) study.

**Method:** IC-SOHO is a 3-year, global, prospective, observational study examining health outcomes in outpatients with schizophrenia undergoing treatment with antipsychotics. Patients were offered enrolment by a psychiatrist if they initiated or changed antipsychotic medication for the treatment of schizophrenia. The study was designed to provide two patient cohorts of approximately equal size: patients who initiated or switched to olanzapine, and patients who initiated or switched to non-olanzapine antipsychotic therapy. Mean changes in positive, negative, cognitive, depressive and overall symptoms from baseline to 6 months, as measured using the CGI scale, were assessed. The incidence of extrapyramidal symptoms and sexual dysfunctions and weight changes were compared.

**Results:** Out of 7648 patients participating in the IC-SOHO study, 626 patients were enrolled in Poland. After 3 and 6 months of treatment, significantly greater improvement in overall symptoms measured using the CGI scale was observed in patients with olanzapine than in those with other antipsychotics. Response rate at 6 months was significantly higher in the olanzapine group than in the non-olanzapine group. Incidence of extrapyramidal symptoms and sexual dysfunctions was lower in olanzapine group.

**Conclusions:** After 6 months, olanzapine-treated patients showed greater improvement

---

*Badanie było sponsorowane przez firmę Eli Lilly.*

of clinical status compared with other antipsychotic treatment. Olanzapine treatment was more beneficial for patients; comparing to other antipsychotics treatment less extrapyramidal symptoms and sexual dysfunctions were observed.

*Słowa klucze:* leki przeciwpsychotyczne, schizofrenia, badanie obserwacyjne  
*Key words:* antipsychotics, schizophrenia, observational study

## Wstęp

Randomizowane badania kliniczne są standardowym wyborem w porównywaniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii. W ciągu ostatnich 50 lat przeprowadzono ponad 2000 kontrolowanych badań klinicznych. Przegląd literatury pokazuje, że niektóre z nich cechują się pewnymi ograniczeniami w różnych aspektach. Na przykład według Thornley i Adams [1] czas trwania badania był w 54% badań krótszy niż 6 tygodni, a tylko w 19% wynosił 6 miesięcy; jedynie w 20 badaniach poruszona została kwestia mocy statystycznej. Ponadto randomizowane badania kliniczne były rzadko prowadzone w dużych grupach chorych, zwykle kwalifikowano do nich małą liczbę pacjentów, a kryteria włączenia i wyłączenia oraz warunki prowadzenia tych badań były dalekie od codziennej praktyki. Poza tym w randomizowanych badaniach klinicznych obowiązują duże restrykcje co do doraźnego stosowania leków dodatkowych (np. innych neuroleptyków, leków antycholinergicznym, sedatywnym), co powoduje, iż dawki rekomendowane różnią się od dawek stosowanych w praktyce lekarskiej.

Z tych powodów wyniki randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych odnoszą się bardziej do warunków eksperymentalnych i nie dostarczają wyczerpującej informacji o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych leków. Z drugiej strony, kontrolowane badania kliniczne są pierwszym źródłem danych, czy lek działa w warunkach badania klinicznego, a ponadto są ważnym i podstawowym źródłem informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leków dla urzędów rejestrujących produkty lecznicze.

Prospektywne badania oparte na obserwacji przydatne są do oceny skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, a ich wartość jest coraz szerzej doceniana [2]. Jednakże przeprowadzono stosunkowo niewiele badań w warunkach naturalistycznych dotyczących leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię. Badania te również cechują pewne ograniczenia, np. włączani są do nich pacjenci zbyt zróżnicowani, często mają one charakter przekrojowy lub retrospektywny, liczebności grup są małe i zwykle nie wyznacza się odpowiednich grup porównawczych oraz nie korzysta z randomizacji i ślepego doboru. Ze względu na te różnice kontrolowane badania kliniczne oraz badania oparte na obserwacji mają dla lekarzy wartość komplementarną.

Liczne publikacje naukowe potwierdzają przewagę atypowych leków przeciwpsychotycznych nad starszymi, klasycznymi neuroleptykami w zakresie częstości występowania działań niepożądanych, zwłaszcza objawów pozapiramidowych [3, 4, 5, 6, 7]. Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych

wśród hospitalizowanych chorych na schizofrenię dowodzą, iż leczenie olanzapiną daje poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych [8, 9]. Dane z badań klinicznych wskazują także, że leczenie olanzapiną wiąże się z mniejszą liczbą prób samobójczych i samobójstw, ma korzystny wpływ na funkcjonowanie chorych, poprawia jakość życia związaną ze stanem zdrowia i nie zwiększa, a nawet zmniejsza poziom korzystania przez nich z różnych form opieki zdrowotnej [4, 10]. Doniesienia Carrasco i wsp. [11] wskazują, że olanzapina może być uważana za lek pierwszego wyboru u chorych na schizofrenię w ostrym epizodzie psychozy. Wprawdzie opublikowano wyniki badań poświęconych stosowaniu olanzapiny w warunkach innych niż próba kliniczna [12, 13, 14, 15, 16], istnieje jednak potrzeba prowadzenia szeroko zakrojonych badań pozaszpitalnych w celu oceny efektów klinicznych terapii, tolerancji, funkcjonowania chorych.

Nadal więc nie wiadomo, w jakim stopniu analiza wyników leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej potwierdzi dane z badań klinicznych i czy efekty leczenia pozaszpitalnego są inne w różnych podgrupach pacjentów oraz na obszarach o odmiennych uwarunkowaniach społecznych i „kulturze” medycznej.

W artykule przedstawione zostały wyniki z pierwszych sześciu miesięcy trzyletniego, globalnego, prospektywnego badania, oparte na obserwacji chorych na schizofrenię w warunkach pozaszpitalnych (The Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcome – IC-SOHO), obecnie prowadzonego w Polsce. To przeprowadzane na szeroką skalę badanie ma dostarczyć dodatkowych informacji dotyczących klinicznych i ekonomicznych rezultatów leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię w różnorodnych warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.

Badanie IC-SOHO jest trzyletnim, wielośrodkowym badaniem, prowadzonym równolegle w 27 krajach Ameryki Łacińskiej, Afryki, Środkowego Wschodu, Europy Centralnej i Wschodniej, do którego zakwalifikowano 7 648 pacjentów. Jego celem jest uzyskanie dodatkowych informacji dotyczących klinicznych i farmakoekonomicznych aspektów leczenia chorych na schizofrenię w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej. W niniejszej pracy przedstawione są wstępne wyniki dotyczące skuteczności i tolerancji leczenia w pierwszych 6 miesiącach trwania badania, prowadzonego w Polsce, jako subanaliza danych regionalnych [17].

## Metody

Głównym celem analizy wyników z pierwszych sześciu miesięcy badania było prześledzenie trendów w grupie badanych pacjentów za pomocą metod wyszczególnionych w planie analiz statystycznych. IC-SOHO jest prospektywnym badaniem opartym na obserwacji, nieinterwencyjnym. Opieka nad chorymi pozostaje w gestii uczestniczących w badaniu psychiatrów. W trakcie trwania badania są odnotowywane zarówno przebieg, jak i wyniki leczenia prowadzonego u zakwalifikowanych pacjentów.

W badaniu w Polsce brało udział 56 lekarzy psychiatrów. Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaniem schizofrenii (wg ICD-10 lub DSM-IV), mających co najmniej 18 lat, objętych rutynową pozaszpitalną opieką lekarską, rozpoczynających terapię lekami przeciwpsychotycznymi lub zmieniających lek przeciwpsychotyczny.

Forma zgody na udział w badaniu zależała od regulacji prawnych w uczestniczących w badaniu krajach; wszyscy pacjenci wyrazili co najmniej ustną zgodę.-

Pacjenci byli kwalifikowani do badania w sposób nielosowy, na przemian do dwóch grup (grupa I – leczeni olanzapiną, grupa II – leczeni innymi lekami przeciwpsychotycznymi). Psychiatrycy uczestniczący w badaniu, samodzielnie, według własnego uznania, podejmowali decyzję o rozpoczęciu farmakologicznego leczenia przeciwpsychotycznego pacjenta lub zmianie leku na inny. Oczekiwano, że każdy z lekarzy psychiatrów uczestniczących w badaniu zakwalifikuje co najmniej jeden „blok” 10 pacjentów, w którym znajdzie się po 5 badanych z każdej z grup. W wyniku takiej metody rekrutacji 50% pacjentów zostało przydzielonych do grupy I – „leczonych olanzapiną”, a 50% do grupy II – „inne leki przeciwpsychotyczne”. Badacze zostali poinstruowani, aby najpierw podjęli decyzję o sposobie leczenia, a następnie sprawdzili, czy pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do badania. Zbieranie danych będzie trwało co najmniej 36 miesięcy.

Jako główną metodę analizy zastosowano podejście „intent-to-treat”. Oznacza to, że pacjenci byli analizowani zależnie od leku przeciwpsychotycznego przepisanego w dniu rekrutacji do badania, a niezależnie od leku, jaki przyjmowali po kwalifikacji.

W celu przeprowadzenia podstawowych analiz porównano dwie grupy: „olanzapina” oraz „inne leki przeciwpsychotyczne” (inne = wszystkie leki przeciwpsychotyczne inne niż olanzapina). Porównania dokonano na podstawie wyników Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Nasilenie Choroby (Clinical Global Impression-Severity – CGI-S) mierzącej nasilenie objawów depresyjnych, negatywnych, pozytywnych, poznawczych i ogólne nasilenie objawów. Porównano działania niepożądane: objawy pozapiramidowe, późne dyskinezy, zaburzenia seksualne; masę ciała/ wskaźnik BMI.

Skuteczność leczenia zbadano, oceniając na każdej wizycie nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych i ogólne nasilenie objawów. Ciężkość nasilenia objawów była mierzona w skali od 0 do 6 punktów (dla celów analizy zmiennej przekształcono ją na skalę od 1 do 7), gdzie 0 (1) oznacza brak objawów, a 6 (7) oznacza objawy o bardzo ciężkim nasileniu. Za kryterium uznania pacjenta za odpowiadającego na leczenie przyjęto przynajmniej dwupunktowy spadek w skali CGI stwierdzony podczas trzeciej wizyty (po 6 miesiącach), gdy w trakcie pierwszego badania ogólne nasilenie objawów oceniono na 3 i więcej punktów (4 punkty wg nowej skali), lub przynajmniej jednopunktowy spadek zanotowany w trakcie trzeciej wizyty w sytuacji, gdy wyjściowa ocena wyniosła nie więcej niż 3 punkty (4).

W celu subiektywnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta zastosowano skalę „termometrową” VAS (Visual Analog Scale). Pacjent określa stan własnego zdrowia w skali od 0 do 100, kreśląc linię przecinającą podziałkę termometru (na której 0 oznacza najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić, a 100 – najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić).

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przez firmę Eli Lilly za pomocą Systemu SAS dla Windows (Wersja 8.02, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Ponieważ testowano wielokrotne porównania danych, punkt odcięcia dla poziomu istotności

został ustalony a priori na poziomie  $p=0,001$  dla wszystkich analiz. Wartości  $p$  pomiędzy 0,05 a 0,001 zostały także przedstawione w artykule. Do porównania parametrów pomiędzy grupami zastosowano metody statystyki opisowej. Do ustalenia wartości  $p$  użyto następujących testów statystycznych: test- $t$  zastosowano do porównań średnich pomiędzy grupami; test  $\chi^2$  – aby ocenić, czy istnieje związek między dwiema zmiennymi nominalnymi. Do tych zmiennych zastosowano także dokładny test Fishera, za pomocą którego w miejsce asymptotycznego poziomu istotności  $p$  wylicza się dokładne wartości poziomu  $p$ . Test Cochran-Mantel-Haenszela użyto w przypadku, gdy jedna zmienna była porządkowa, a druga nominalna. Porównuje on średnie zmiennych porządkowych pomiędzy kategoriami drugiej zmiennej, aby stwierdzić, czy są różnice między poszczególnymi poziomami zmiennej nominalnej ze względu na zmienną porządkową. Test korelacji Cochran-Mantel-Haenszela ustala, czy istnieje związek między dwiema zmiennymi porządkowymi.

## Wyniki

### Charakterystyka populacji

Do badań w Polsce zakwalifikowano 626 pacjentów. Charakterystykę demograficzną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek w grupie I (olanzapina) wynosił 34,6 roku ( $SD=12,1$ ), a w grupie II (inne leki przeciwpsychotyczne) – 38,1 ( $SD=12,2$ ). Odpowiednio 8% i 6% pacjentów nie było wcześniej leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

Tabela 1

Charakterystyka badanych pacjentów na początku leczenia

Charakterystyka pacjentów	Olanzapina	Inne leki przeciwpsychotyczne
Liczba pacjentów	320	306
% mężczyzn	48%	46%
% kobiet	51%	54%
Średni wiek (SD)	35 (12)	38 (12)*
Czas trwania choroby – lata (SD)	6,2 (9,1)	10,3 (11,2)
% nieleczonych wcześniej lekami przeciwpsychotycznymi	8%	6%

\*  $p < 0,01$ ; test- $t$ , olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne, na początku leczenia

### Stosowane leki

51,2% pacjentów zakwalifikowanych do badania przepisano olanzapinę. Średnie dawki olanzapiny na początku leczenia, po 3 i 6 miesiącach wynosiły odpowiednio ( $mg \pm SD$ ):  $9,7 \pm 3,6$ ,  $11,0 \pm 4,6$  i  $11,3 \pm 5,1$ . Dawka modalna olanzapiny wynosiła 10 mg na wszystkich wizytach. Najczęściej stosowanym lekiem w grupie II (inne

leki przeciwpsychotyczne) był risperidon, zalecony 38,3% chorych. Średnie dawki risperidonu na początku leczenia, po 3 i 6 miesiącach wynosiły odpowiednio (mg  $\pm$  SD):  $3,1 \pm 1,5$ ,  $3,6 \pm 1,7$  i  $3,5 \pm 1,5$ . Dawka modalna risperidonu wynosiła 2 mg na początku leczenia, natomiast po 3 i 6 miesiącach – 4 mg. Poza risperidonom w grupie II najczęściej stosowano: perazyne – 9 1%, kwetiapinę – 7,4%, klozapinę – 7,0%, flupentixol – 7,0%, sulpiryd – 5,7%, perfenazynę – 5,2%. Odsetki pacjentów leczonych jednocześnie więcej niż 1 lekiem przeciwpsychotycznym były w poszczególnych grupach następujące: grupa olanzapiny – 18,1%, grupa innych leków przeciwpsychotycznych – 27,5%.

### Analiza skuteczności

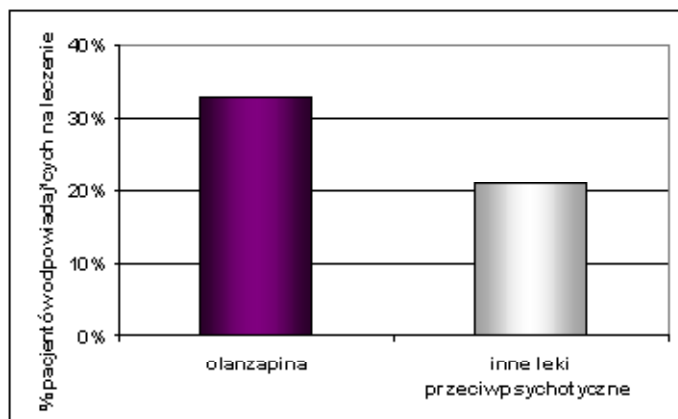
Wyniki zmian w punktacji CGI między kolejnymi obserwacjami zostały przedstawione w tabeli 2. U pacjentów przyjmujących olanzapinę odnotowano po 3 i 6 miesiącach istotnie większą poprawę w zakresie ogólnego nasilenia objawów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inne leki przeciwpsychotyczne. Odnosnie do zmian nasilenia poszczególnych grup objawów, u leczonych olanzapiną uzyskano po 6 miesiącach leczenia istotnie większą redukcję w zakresie objawów negatywnych, depresyjnych i zaburzeń poznawczych niż u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne. Po trzech miesiącach terapii w grupie leczonych olanzapiną odnotowano istotnie większą poprawę objawów depresyjnych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inne leki przeciwpsychotyczne.

Tabela 2

Średnie nasilenie objawów na początku badania oraz średnia zmiana ich nasilenia po 3 i 6 miesiącach w grupie leczonych olanzapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi

CGI	Leczenie	Początek leczenia		Po 3 miesiącach			Po 6 miesiącach		
		średnia	SD	średnia zmiana	SD	p	średnia zmiana	SD	p
Ogólne nasilenie objawów	olanzapina	4,31	1,08	-0,78	0,89	<0,0001	-1	1,08	<0,0001
	inne	4,2	1,04	-0,5	0,77		-0,6	0,98	
Objawy pozytywne	olanzapina	3,61	1,54	-0,71	1,21	0,0038	-0,85	1,35	0,0344
	inne	3,48	1,39	-0,44	0,98		-0,6	1,35	
Objawy negatywne	olanzapina	4,24	1,2	-0,63	0,99	0,0068	-0,88	1,18	<0,0001
	inne	4,18	1,19	-0,42	0,84		-0,48	1,01	
Objawy depresyjne	olanzapina	3,4	1,4	-0,61	1,21	<0,0001	-0,79	1,33	<0,0001
	inne	3,18	1,37	-0,29	1,06		-0,38	1,2	
Objawy kognitywne	olanzapina	3,89	1,22	-0,56	1	0,0295	-0,8	1,11	0,0009
	inne	3,82	1,15	-0,38	0,9		-0,48	1,08	

Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach stwierdzono odpowiedź na leczenie, był u leczonych olanzapiną istotnie statystycznie większy niż w grupie przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne (rys. 1).



Rys. 1. Procent odpowiedzi na leczenie (6 miesięcy): olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne ( $p < 0,0001$ )

Za kryterium uznania pacjenta za odpowiadającego na leczenie przyjęto przynajmniej dwupunktowy spadek w skali CGI odnotowywany podczas trzeciej wizyty, gdy w trakcie pierwszego badania ogólne nasilenie objawów oceniono na 4 i więcej punktów (w skali 1-7) lub przynajmniej jednopunktowy spadek stwierdzony w trakcie trzeciej wizyty w sytuacji, gdy wyjściowa ocena wyniosła nie więcej niż 4

W tabeli 3 przedstawiono średnie wyniki subiektywnej oceny pacjentów ich stanu zdrowia, przeprowadzonej za pomocą skali VAS.

Tabela 3

Subiektywna ocena samopoczucia: średnie wyniki w skali VAS u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi na początku leczenia, po 3 i 6 miesiącach

Grupa	Początek leczenia		Po 3 miesiącach		Po 6 miesiącach	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
Olanzapina	49,5	23,6	60,5	23,2	64,2	22,5
Inne leki przeciwpsychotyczne	40,2	23,6	50,1	21,5	50,2	22,2

Subiektywna ocena stanu zdrowia po 3 i 6 miesiącach leczenia była u pacjentów przyjmujących olanzapinę wyższa, w porównaniu z leczonymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Zależność między rodzajem leku a średnim wzrostem oceny własnego stanu zdrowia była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

## Tolerancja leczenia

U badanych pacjentów porównano częstość występowania objawów pozapiramidowych: dystonii/ akatyzi/ parkinsonizmu (EPS) oraz późnych dyskinez (TD) na początku leczenia, a następnie po 3 i 6 miesiącach (tabela 4). W obu grupach po 3 i 6 miesiącach leczenia odnotowano zmniejszenie się liczby pacjentów, u których występowały objawy dystonii / akatyzi / parkinsonizmu, przy czym w przypadku leczonych olanzapiną redukcja ta była większa. Ponadto po 6 miesiącach terapii w grupie leczonych olanzapiną remisję objawów dystonii / akatyzi / parkinsonizmu stwierdzono u istotnie większej liczby pacjentów, w porównaniu z przyjmującymi inne leki przeciwpsychotyczne (tabela 5).

Tabela 4

Częstość występowania dystonii / akatyzi / parkinsonizmu (EPS) i późnych dyskinez (TD) wśród pacjentów przyjmujących olanzapinę lub inne leki przeciwpsychotyczne

	Leczenie	Początek leczenia	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
EPS (%pacjentów)	olanzapina	31,1	11,5	8,6
	Inne leki przeciwpsychotyczne	33,7	24,3*	24,6*
TD (%pacjentów)	olanzapina	7,6	4,3	4,1
	Inne leki przeciwpsychotyczne	11,1	11,7*	11,6*

\*  $p < 0,01$ ; test  $\chi^2$ , olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne

\*\*  $p < 0,05$ ; test  $\chi^2$ , olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne

Tabela 5

Częstość zaobserwowanych w trakcie leczenia nowych przypadków (*treatment emergent*) dystonii / akatyzi / parkinsonizmu (EPS) i późnych dyskinez (TD) oraz ich remisji po 3 i 6 miesiącach leczenia wśród pacjentów przyjmujących olanzapinę lub inne leki przeciwpsychotyczne

czas leczenia (miesiące)	Olanzapina		Inne leki przeciwpsychotyczne	
	3	6	3	6
%pacjentów w pierwszych objawach EPS	6,2	6,5	9,4	10,2
%pacjentów w remisji <sup>1</sup> objawów EPS	63,2	7,5	47,4**	45*
%pacjentów w pierwszych objawach TD	0,8	2,4	3,7**	4,5
%pacjentów w remisji <sup>1</sup> objawów TD	47,8	72,2	25	30,4**

\*  $p < 0,0001$ ; test  $\chi^2$ , olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne

\*\*  $p < 0,05$ ; test  $\chi^2$

<sup>1</sup> objawy obecne na początku leczenia, nieobecne po 3 lub 6 miesiącach

Przyjmowanie olanzapiny było związane ze spadkiem częstości występowania utraty libido po 6 miesiącach leczenia (tabela 6). W porównaniu z leczonymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi, u pacjentów przyjmujących olanzapinę rzadziej od-

notowywano pojawianie się w trakcie terapii utraty libido, a częściej remisję, zarówno po 3, jak i 6 miesiącach. Wśród tych pacjentów częstość występowania dysfunkcji seksualnych po 3 i 6 miesiącach leczenia była niższa i rzadziej pojawiały się u nich dysfunkcje seksualne po raz pierwszy po 6 miesiącach leczenia, a częściej remisje tych objawów (tabela 7).

Tabela 6

Częstość występowania utraty libido oraz impotencji / dysfunkcji seksualnych wśród pacjentów przyjmujących olanzapinę lub inne leki przeciwpsychotyczne

	Leczenie	Początek leczenia	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach
Utrata libido (%pacjentów)	olanzapina	51,9	33,0	33,9
	inne leki przeciwpsychotyczne	50,7	43,6*	39,0
Impotencja / dysfunkcje seksualne (%pacjentów)	olanzapina	28,1	19,3	20,9
	inne leki przeciwpsychotyczne	33,5	29*	29,1

\*  $p < 0,05$ ; test  $\chi^2$  olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne

Tabela 7

Częstość zaobserwowanych w trakcie leczenia nowych przypadków (*treatment emergent*) utraty libido i impotencji / dysfunkcji seksualnych oraz ich remisji po 3 i 6 miesiącach leczenia wśród pacjentów przyjmujących olanzapinę lub inne leki przeciwpsychotyczne

	Olanzapina		Inne leki przeciwpsychotyczne	
	3	6	3	6
Czas leczenia (miesiące)	3	6	3	6
%pacjentów z pierwszymi objawami utraty libido	3,3	9,1	14**	15,2
%pacjentów z remisją <sup>1</sup> objawów utraty libido	36,4	37,3	27,9	37,9
%pacjentów z pierwszymi objawami dysfunkcji seksualnych	4,8	5,6	9,2	16*
%pacjentów z remisją <sup>1</sup> objawów dysfunkcji seksualnych	46,2	43,5	23,4**	23,0

$p < 0,05$ ; test  $\chi^2$  \*\* $p < 0,01$ ; test  $\chi^2$

<sup>1</sup> objawy obecne na początku leczenia, nieobecne po 3 lub 6 miesiącach

Przeanalizowano zmiany masy ciała badanych w trakcie leczenia i sprawdzono, czy masa ciała po 3 i 6 miesiącach zwiększyła się o więcej niż 7% w stosunku do masy na początku badania. U pacjentów przyjmujących olanzapinę odnotowano większy wzrost masy ciała niż u leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi (tabela 8). Średnia zmiana wskaźnika BMI u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne była mniejsza niż w grupie leczonych olanzapiną. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się o więcej niż 7% w stosunku do masy wyjściowej na początku leczenia, był wyższy wśród przyjmujących olanzapinę niż wśród zażywających inne leki przeciwpsychotyczne. Różnice te nie były istotne statystycznie.

Zmiany masy ciała i wskaźnika BMI u pacjentów przyjmujących olanzapinę lub inne leki przeciwpsychotyczne po 6 miesiącach leczenia

	Olanzapina	Inne leki przeciwpsychotyczne
Średnia zmiana masy ciała w kg ( $\pm$ SD)	1,57 (4,58)	0,74 (3,80) *
Średnia zmiana wskaźnika BMI ( $\pm$ SD)	0,47 (2,01)	0,26 (1,30)
%pacjentów z $\geq 7\%$ przyrostem masy ciała	16,9	9,9 **

\*  $p < 0,05$ , olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne, test-t

\*\*  $p < 0,05$  olanzapina vs inne leki przeciwpsychotyczne, test Chi<sup>2</sup>

### Stosowanie leków antycholinergicznyc

Po 3 miesiącach leczenia istotnie mniej pacjentów ( $p < 0,001$ ) z grupy leczonych olanzapiną przyjmowało leki antycholinergiczne (4,8%) w porównaniu z badanymi leczonymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi (13,7%). Różnice były istotne statystycznie także po 6 miesiącach leczenia i wynosiły odpowiednio 3,8% – olanzapina i 12,4% – inne leki przeciwpsychotyczne. Na początku leczenia nie było różnic między grupami w częstotści stosowania leków antycholinergicznyc.

### Omówienie wyników

Zgodnie z naszą wiedzą IC-SOHO jest pierwszym zakrojonym na szeroką skalę, prospektywnym, długoterminowym, wielośrodkowym, pozaszpitalnym badaniem, porównującym leczenie olanzapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Celem projektu było uzyskanie wyników przydatnych w praktyce klinicznej.

Badaniem objęci byli pacjenci ambulatoryjni, ponad połowa z nich leczona była olanzapiną, a pozostali innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Grupa „innych leków przeciwpsychotycznych” była zróżnicowana, biorąc pod uwagę stosowane leki: ponad 50% pacjentów leczono nowoczesnymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak risperidon (38,3%), kwetiapina (7,4%) i kłozapina (7%). Pozostali pacjenci przyjmowali klasyczne neuroleptyki (najczęściej stosowano: perazyne, flupentixol, sulpiryd, perefenzynę).

Analiza skuteczności leczenia po pierwszych 6 miesiącach wśród chorych zakwalifikowanych do badania IC-SOHO w Polsce ujawniła, iż u leczonych olanzapiną nastąpiła większa poprawa stanu klinicznego, w porównaniu z grupą chorych leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach terapii odnotowano istotnie statystycznie większy spadek nasilenia objawów niż w grupie innych leków przeciwpsychotycznych. Ponadto odsetek pacjentów, którzy po 6 miesiącach zareagowali na leczenie, był u leczonych olanzapiną istotnie statystycznie większy niż u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [12, 13]. Gomez i wsp. w podobnym do IC-SOHO badaniu EFESO (6-miesięczne, prospektywne, obserwacyjne, pozaszpi-

talne badanie przeprowadzone w Hiszpanii, n=2967) wykazali istotnie statystycznie większą poprawę kliniczną, mierzoną za pomocą skali CGI-S oraz GAF (Global Assessment of Functioning), u pacjentów leczonych olanzapiną, w porównaniu z grupą kontrolną (inne leki przeciwpsychotyczne). Podobnie jak w naszym badaniu, odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną na leczenie, był u leczonych olanzapiną istotnie statystycznie większy (37,3%) niż u leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (29,9%).

Ważnym spostrzeżeniem jest, iż w badaniu IC-SOHO po 3 i 6 miesiącach terapii w grupie przyjmującej olanzapinę odnotowano istotnie większą poprawę w zakresie objawów depresyjnych, w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Niniejsze dane uzyskane w warunkach pozaszpitalnych wspierają wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, które wskazują na korzystne działanie olanzapiny na objawy depresyjne w schizofrenii [18].

Dla oceny leczenia farmakologicznego duże znaczenie ma subiektywna ocena stanu zdrowia dokonywana przez samych pacjentów. Istnieją doniesienia, iż subiektywna ocena farmakoterapii schizofrenii wiąże się z mniejszym nasileniem objawów ogólnych, objawów depresyjnych oraz mniejszym nasileniem działań niepożądanych, zwłaszcza pozapiramidowych [15, 19]. W naszym badaniu ocena własnego stanu zdrowia była wyższa u pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne, zarówno po trzech, jak i sześciu miesiącach terapii.

Pozapiramidowe objawy ruchowe są poważnym, przykrym dla pacjentów i często stygmatyzującym działaniem niepożądanym podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi, zwłaszcza klasycznymi. W trakcie sześciomiesięcznej obserwacji liczba pacjentów z objawami dystonii, akatyzji i parkinsonizmu zmniejszyła się w obu grupach, lecz odsetek pacjentów z remisją tych objawów był u leczonych olanzapiną istotnie wyższy, co może wiązać się z niewielką liczbą nowych przypadków (treatment emergent) obserwowanych w tej grupie chorych. Ponadto u pacjentów leczonych olanzapiną częściej obserwowano remisję późnych dyskinez niż w grupie porównywanej. Dane te mogą świadczyć o związku leczenia olanzapiną z poprawą w zakresie późnych dyskinez u chorych na schizofrenię, co sugerują wcześniejsze doniesienia [20, 21, 22, 23]. Wstępne wyniki badania IC-SOHO prowadzonego wśród polskich pacjentów w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej wskazują na korzystny profil tolerancji olanzapiny w zakresie objawów pozapiramidowych i są zgodne z danymi pochodzącymi z randomizowanych badań klinicznych [10, 24, 25] i obserwacyjnych badań pozaszpitalnych [7, 12].

Pacjenci leczeni olanzapiną rzadziej wymagali stosowania leków antycholinergicznych w porównaniu z pozostałymi pacjentami, a różnice były istotne zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach leczenia. Wyniki te znajdują potwierdzenie także w innych badaniach [7, 26].

Chociaż od dawna wiadomo, że niektóre neuroleptyki mogą powodować hiperprolaktynemię, która może objawiać się zaburzeniami funkcji seksualnych, wydaje się, że problem ten jest często pomijany w praktyce klinicznej. Znaczenie poziomu funkcjonowania seksualnego chorych na schizofrenię wynika z jego wpływu na samopoczucie, samoocenę, jakość życia, stosunek do przyjmowanego leku oraz, jak

można przypuszczać, na gotowość do współpracy w leczeniu. Z tego względu przy wyborze leku przeciwpsychotycznego powinno się rozważyć również ten aspekt [27, 28, 29]. Na tle powyższych doniesień ważną informacją jest, iż w naszym badaniu częstość działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi (utrata libido, impotencja/ dysfunkcje seksualne) była mniejsza u leczonych olanzapiną niż w grupie przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne.

Ponad połowa pacjentów podczas kwalifikacji do badania IC-SOHO prowadzonego w regionie Europy Środkowej i Wschodniej miała już nadwagę (46%) lub rozpoznaną otyłość (8%) [30]. W analizowanej przez nas grupie wprawdzie odnotowano wyższy wzrost masy ciała u leczonych olanzapiną (średnia: 1,57 kg) niż w grupie przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne (średnia: 0,74 kg), lecz różnice te nie były istotne statystycznie. Można przypuszczać, iż przyrost masy ciała w trakcie leczenia neuroleptykami w warunkach pozaszpitalnych jest mniejszy niż wynika to z badań klinicznych [31, 32].

Badanie IC-SOHO jest badaniem wielośrodkowym, w związku z tym analiza uzyskanych danych obejmuje wiele niezależnych porównań (pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących różne leki porównania ograniczone do pacjentów z jednego kraju), co stanowi pewne ograniczenie tego badania. Dla uproszczenia, aby ograniczyć możliwość przypadkowego uznania danego porównania za statystycznie istotne, przyjęto ostre kryterium istotności statystycznej na poziomie  $\alpha=0,001$ . Z tego też powodu część różnic dla mniejszych subpopulacji pacjentów może nie być uznana za statystycznie istotną. Niemniej jednak w niniejszej pracy zostały również zaprezentowane te różnice, dla których  $p$  zawiera się w przedziale od 0,001 do zwyczajowo przyjmowanego 0,05.

### **Wnioski**

1. Wstępne wyniki po pierwszych 3 i 6 miesiącach badania IC-SOHO prowadzonego w Polsce ujawniły, iż leczenie olanzapiną w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej wiąże się z większą poprawą stanu klinicznego, w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.
2. Po 3 i 6 miesiącach leczenia olanzapiną istotnie więcej pacjentów spełniało kryterium odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.
3. Subiektywna ocena pacjentów ich stanu zdrowia była istotnie większa u leczonych olanzapiną.
4. W trakcie sześciomiesięcznej obserwacji odsetek pacjentów z remisją objawów dystonii, akatyzi, parkinsonizmu był u leczonych olanzapiną istotnie wyższy niż w grupie leczonej innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

*PODZIĘKOWANIA: Autorzy składają serdeczne podziękowania wszystkim psychiatrom uczestniczącym w badaniu IC-SOHO w Polsce za ogromne zaangażowanie oraz Andy Hodge (Senior Project Statistician, CORI, Australia) i Jasonowi Bolandowi (Statistical Analyst, CORI Australia) za pomoc w opracowaniu analizy statystycznej.*

**Đāđ'đ'leñ' aní' íanláđarocííí' čnnéíaiaričé' áreúíúó' řęçíodlíčé' á' Đieúří. Đāíaađęńleuří' đíçóęüñřńú,íñńń' učíń' ę' ýóđleñčáíñńč' č' ñleđříñńńč' éí=líč' đ'ńéí' 6' éłń' óíá'**

**Ńāíáđęříčé'**

**Čřāříčé':** Ńđřāííčé' ýóđleñčáíñńč' č' ñleđříñńńč' éí=líč' íęříçđ'čííę' č' číúęč' éleřđńńāęč' Ń říńčđ'ńčóíńč=íńęčč' aléńńāčlé' đ'ńéí' 6' éłń' óíá' Ńí' adléłíč' íř=řęř' éí=líč' . Ířāęřāíč' đ'đíalāíú' đ'ř' đ'đíāđřęéł: The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) ā Đieúří' Ńđíāč' áreúíúó' řęçíodlíčé.

**Éíñā:** ÍŃ-SÍÍ' 'āę' íñń' Ńđíóéłńíčé' āęíareúíúę' đ'đínd'leñčáíúę' íanláđarocííúę' čnnéíaiaričéł, íółíčāřúčę' đíçóęüñřńú' řęāóęříđíāí' éí=líč' áreúíúó' řęçíodlíčé. Đřóčlíńú' āúęč' ířđ'đřāéłíú' íř čnnéíaiaričé' āđř=řęč-đ'ńčóčřńđřęč, íńęč' íř=čířęč' čęč' čęčéłí' ēč' říńčđ'ńčóíńč=íńęčł' éí=líčł' đ'ř-đ'řāāó' řęçíodlíčę. Čńńéíaiaričé' íńóúłńńāę' éíńú' đ'ř' đ'đíleńó' íđ'đíaléłíúę' Ńđ'ńíāřę' ģřę' +ńíāú' āúęř' āíçęíçííńńú' Ńđřāííčé' āāóó' ęřāíđń' Ń' āęčçęłé' āłęč=čííę. ę' íčę' íñńńčęčńú: đ'řóčlíńú', ęíńíđúł' íř=řęč' čęč' čęčéłíčęč' éí=líčł' íř' đ'đčéł' íęříçđ'číř' ř' ģřęčł' đ'řóčlíńú', ęíńíđúł' íř=řęč' čęč' éł' čęčéłíčęč' éí=líčł' íř' číúł' říńčđ'ńčóíńč=íńęčł' đ'đíđ'řđńú. Đđíalāíř' íółíęř' Ńđíāíāí' čęčéłíčé' 'on' čéłéč' đ'řęčńčāíúó' Ńčęđ'ńéíā, íāřńčāíúó' č' đ'řęřāřńleuříúó, ř' ģřęčł' āłđ'đíńčāíúó' č' íāúčó' čnnéíaiaričé' đ'đč' đ'řéíúč' řęřęú' ŃĢ-1' đ'ńéí' 3' č' 6' éłń' óíá' āđléłíč' čnnéíaiaričé' . Đđíalāíř' Ńđřāííčé' +řńńńú' đ'ř' āęíłč' 'ýęńńđř-đ'čđřęčāíúó' Ńčęđ'ńéíā' č' ģřęłóřęúíúó' āčńóóíęóčę, ř' ģřęčł' čęčéłíčé' éřńńú' Ńłęř.

**Đíçóęüñřńú:** Čę' 7648' đ'řóčlíńā, đ'čéíçęřúčó' ó=řńńčł' ā' čnnéíaiaričę' ÍŃ-SÍÍ', 626' āúęí' āę-ęř=łíř' ā' Đieúří. Đíńéł' 3' č' 6' éłń' óíá' ó' éł=łíúó' đ'řóčlíńā' íęříçđ'čííę' íńéł=łíř' Ńóúłńńāłíř' číř=čéł' óéó=říčéł' Ńčęđ'ńéíā' ā' řęřéł' ŃĢ-1' ó' đ'čéíçęřúčó' číúł' íłéđíłđ'ńčęč. Đđíółń' áreúíúó' Ń' ýóđleñčé' ę' éł=łíčł' đ'ńéí' 6' éłń' óíá' āúę' Ńóúłńńāłíř' āúńřčę' ā' āđóđ'đí' áreúíúó, éł=łíúó' íęříçđ'čííę, íłčłęč' ā' āđóđ'đí' áreúíúó, đ'čéíçęřúčó' číúł' říńčđ'ńčóčóíńč=íńęčł' đ'đíđ'řđńú. ×řńńńř' ýęńńđř-đ'čđřęčāíúó' Ńčęđ'ńéíā' č' ģřęłóřęúíúó' āčńóóíęóčę' āúęř' āřéł' íçęęéł' Ńđíāč' áreúíúó, éł=łíúó' íęříçđ'čííę.

**Āúāíāú:** Đíńéł' 6' éłń' óíá' ó' đ'řóčlíńā, éł=łíúó' íęříçđ'čííę, ířńńóđ'čéí' óéó=říčéł' ęččéč=íńęřāí' Ńńńń' íč' āřéł' číř=čńleuříł, =łé' ó' áreúíúó, éł=łíúó' číúęč' říńčđ'ńčóíńč=íńęččę' đ'đíđ'řđńřęč. Éł=łíčł' íęříçđ'čííę' āúęř' āřéł' ýóđleñčáíúę' āę' đ'řóčlíńā, đ'ńęřéúęó' íāířđóčłíř' éłíúřł' +čńéí' ýę-ńńđřđ'čđřęčāíúó' Ńčęđ'ńéíā' č' ģřęłóřęúíúó' āčńóóíęóčę, ā' đ'đíńčāíāł' ę' číúę' đ'đíńčāíāł' đ'đíńčāíúę' éleřđńńāę.

**Prospektive Beobachtungsstudie der Schizophrenkranken in Polen – die Wirksamkeit und Toleranz betreffenden Präliminärergebnisse nach 6 Monaten Behandlung**

**Zusammenfassung**

**Ziel:** Vergleich der Wirksamkeit und Toleranz der Behandlung mit Olanzapin und anderen antipsychotischen Mitteln nach 6 Monaten seit dem Beginn der Studie the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO), die in Polen unter den Schizophrenkranken geführt wird.

**Methode:** IC-SOHO ist eine 3 jährige, globale, prospektive Beobachtungsstudie, die die Ergebnisse der Behandlung der Schizophrenkranken außer dem Krankenhaus beurteilt. Die Patienten wurden zur Studie durch die Psychiater aufgenommen, als sie wegen Schizophrenie mit der Behandlung begannen oder die antipsychotische Behandlung änderten. Die Studie wurde so entworfen, dass es möglich wäre, zwei Kohorten von ähnlicher Größe zu vergleichen: Patienten, die die Behandlung beginnen oder auf Olanzapin ändern und Patienten, die die Behandlung beginnen oder auf andere antipsychotische Mittel ändern. Es wurde der durchschnittliche Wechsel der Steigerung der Intensität der positiven, negativen, kognitiven, depressiven und allgemeinen Symptome beurteilt, die mit der CGI Skala nach 3 und 6 Monaten der Studie gemessen wurden. Es wurden die Häufigkeit der außerpyramidalen Symptome, der sexuellen Dysfunktionen und Gewichtsveränderungen verglichen.

**Ergebnisse:** Aus 7648 Patienten, die an der IC-SOHO Studie teilnahmen, wurden 262 in Polen angeschlossen. Nach 3 und 6 Monaten der Behandlung mit Olanzapin wurde eine signifikant größere Besserung der Symptome in der CGI Skala bei den mit anderen Neuroleptika Behandelten beobachtet. Der Patientensatz mit der Antwort auf Behandlung war nach 6 Monaten

signifikant höher in der Olanzapin-Gruppe als in der Gruppe anderer antipsychotischer Mittel. Die Häufigkeit der außerpyramidalen Symptome und sexuellen Dysfunktionen war bei den mit Olanzapin Behandelten niedriger.

**Schlussfolgerungen:** Nach 6 Monaten erfolgte bei den mit Olanzapin Behandelten eine größere Besserung des klinischen Zustandes als bei den mit anderen antipsychotischen Mitteln Behandelten. Die Behandlung mit Olanzapin war für die Patienten mehr nützlich; es wurden weniger extrapyramidale Symptome und sexuelle Dysfunktionen festgestellt als bei der Behandlung mit anderen antipsychotischen Mitteln.

**L'observation prospective des schizophrènes en Pologne – l'efficacité et la tolérance de la thérapie de six mois – résultats préliminaires. (The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes – IC SOHO)**

**Résumé**

**Objectif:** Comparer l'efficacité et la tolérance de la thérapie de l'olanzapine et d'autres médicaments antipsychotiques après six mois du programme The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) en Pologne.

**Méthode:** IC-SOHO est un programme prospectif d'observation de l'efficacité de la thérapie des schizophrènes. Les malades sont diagnostiqués par les psychiatres dans les cas où ils commencent ou changent la thérapie antipsychotique à cause de la schizophrénie. Ce programme est construit exprès pour comparer deux groupes de patients: a) patients qui débutent par l'olanzapine ou qui changent leur thérapie et suivent la thérapie de l'olanzapine, b) patients qui débutent par d'autres antipsychotiques ou qui changent leur thérapie et continuent la thérapie d'autres antipsychotiques. On analyse le changement moyen d'intensité des symptômes positifs, négatifs, cognitifs, dépressifs et généraux à l'aide de l'échelle CGI, après trois et six mois d'observation. On compare la fréquence d'apparition des symptômes extra-pyramidaux et des dysfonctions sexuelles et les changements du poids de corps.

**Résultats:** Parmi 7645 patients prenant part à cette observation 626 proviennent de la Pologne. Après 3 et 6 mois on observe l'amélioration plus grande, mesurée avec l'échelle CGI, dans la groupe suivant la thérapie de l'olanzapine. Le nombre des patients avec la réponse positive à l'olanzapine après 6 mois est beaucoup plus grande que dans le groupe d'autres antipsychotiques. La fréquence d'apparition des symptômes extra-pyramidaux et des dysfonctions sexuelles est aussi moins élevée dans le groupe de l'olanzapine.

**Conclusions:** la thérapie de six mois de l'olanzapine est plus efficace que d'autres antipsychotiques. Elle est plus favorable aux patients, on note moins des symptômes extra-pyramidaux et moins de dysfonctions sexuelles qu'au cours d'autres thérapies antipsychotiques.

**Piśmiennictwo**

1. Thornley B, Adams C. *Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years.* BMJ 1998; 317: 1181–1184.
2. Tsuang MT. *Observational studies versus experimental studies: would the results be similar? Editorial comment.* Psychosom. Med. 1999; 61: 146–147.
3. Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, Ingham M, Shrikhande S, Le Lorier J. *Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy.* Clin. Drug Investig. 1996; 11(5): 289–299.
4. Beasley CM jr., Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. *Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol.* Brit. J. Psychiatry 1999; 174: 23–30.
5. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. *Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from randomized clinical trial.* Pharmacoecon. 1999; 15 (5): 469–480.

6. Janicak PG, Keck PE jr., Davis JM, Kasckow JW, Tugrul K, Dowd SM, Strong J, Sharma RP, Strakowski SM. *A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21(4): 360–368.
7. Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M. *Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 39–48.
8. Beasley CM jr., Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. *Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial*. Neuropsychopharmacol. 1996; 14: 111–123.
9. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 457–465.
10. 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. Psychiatry 1997; 58 (5), 11–19.
11. Carrasco JL, Gutierrez M, Gomez JC, Escobar R, Alvarez E, Canas F, Bobes J, Gascon J, Gibert J. *Treatment of severely psychotic inpatients with schizophrenia: olanzapine versus other antipsychotic drugs*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17: 287–295.
12. Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Carrasco PR, Saiz CA, Fontova Carbonell E. *The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study)*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61 (5): 335–343.
13. Sacristan JA, Gomez JC, Gregor KJ, Montejó AL, Vieta E. *Doses of olanzapine, risperidone and haloperidol in clinical practice: results of a prospective pharmaco-epidemiological study (EFESO)*. Clin. Therapeutics 2000; 22(5): 583–599.
14. Kasper S, Rosillon D, Duchesne I, *RODOS Investigator Group*. *Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2001;16(4): 179–187.
15. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA, Edgell E, Gonzalez de Chavez M. *Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study)*. BMC Psychiatry 2000; 1: 7.
16. Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T. *Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study*. Acta Psychiatr. Scand. 2002; 105(1): 42–54.
17. Pecena J, Kaps P, Treuer T, Bitter I, Hodge A, Grigoriu A, Trzebiatowska I, Herman E, Pecukaitiene D, Smulevich A, Kökényes M. *Effectiveness of antipsychotic treatments for patients from the Central Eastern Europe (CEE) region participating in the 3 year Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) observational study: 6-month results*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13, suppl. 4: 307.
18. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley ChM, Tran P. *A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 803–810.
19. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szeniawska A, Konieczynska Z. *Subiektywna i obiektywna ocena leczenia schizofrenii lekami klasycznymi i atypowymi*. Psychiatria Pol. 2001; 1: 5–19.
20. Littrell KH, Johnson CG, Littrell S, Peabody CD. *Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 279–280.
21. O'Brien J, Barber R, Thornly B, Adams C. *Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years*. BMJ 1998; 317: 1181–1184.

22. Khan M, Farver D. *Rapid resolution of antipsychotic-induced tardive dyskinesia with olanzapine*. J. Med. 2000; 53(2): 65–67.
23. Kinon B, Stauffer , Wang L, Thi K, Kollack-Walker S. *Olanzapine improves tardive dyskinesia in patients with schizophrenia in a controlled prospective study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2002; 12 (supl. 3): 255–256.
24. David SR, Taylor KM, Meehan KM. *Change in extrapyramidal symptoms with olanzapine in comparison with other antipsychotic agents*. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 1999, supl. 5, 294.
25. Jarema M, Olajosy M, Chrzanowski W, Araszkievicz A, Landowski J, Rybakowski J, Bilikiewicz A, Bomba J, Dębowska G. *Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia olanzapiną w porównaniu z perfenazyną chorych na schizofrenię. Wyniki 18-tygodniowego badania wielośrodowego w warunkach podwójnie ślepej próby*. Psychiatr. Pol. 2003; 4: 641–655.
26. Parepally H, Chakravorty S, Levine J, Brara JS, Patel AM, Baird JW, Chalasani L, Delaney JA, Atzer R, Chengappa KNR. *The use of concomitant medications in psychiatric inpatients treated with either olanzapine or other antipsychotic agents. A naturalistic study at a state psychiatric hospital*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26: 437–440.
27. Kuczyński W, Rzewuska M, Luks M, Ziołkowska A. *Zaburzenia seksualne u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2001; 1: 126–140.
28. Compton MT, Miller AH. *Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction*. Psychopharmacol. Bull. 2002; 36 (1): 143–164.
29. Cutler AJ. *Sexual dysfunction and antipsychotic treatment*. Psychoneuroendocrinol. 2003; 28: 69–82.
30. Korb F, Anders M, Simon L, Peciukaitiene D, Trzebiatowska I, Ilies D, Smulevich A, Janikova E, Winkler-Skaza V, Bitter I. *The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) Study: Baseline clinical and functional characteristics and antipsychotic use patterns in the Central and Eastern Europe region*. Neuropsychiatrie [w druku].
31. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. *Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol or risperidone*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (4): 231–238.
32. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(2): 92–100.

Otrzymano: 22.10.2003

Zrecenzowano: 8.12.2003

Przyjęto do druku: 3.02.2004

Adres: Joanna Meder  
Zakład Rehabilitacji Psychiatrycznej  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9