

## Praca oryginalna

### Original paper

JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA<sup>1</sup>, TOMASZ PAWEŁCZYK<sup>1</sup>, MAREK JAREMA<sup>2</sup>, MARCIN OLAJOSSY<sup>3</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>4</sup>

## Polscy pacjenci EUFEST (European First Episode Trial) po rocznym leczeniu przeciwpsychotycznym: ryzyko odstawienia leku i składowe zespołu metabolicznego

### *Polish patients of EUFESTS after 12 months antipsychotic treatment: risk of drug discontinuation and parameters of metabolic syndrome*

<sup>1</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup> III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Lublinie

<sup>4</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

#### STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena ryzyka odstawienia leczenia oraz porównanie występowania zmian parametrów biochemicznych należących do składowych zespołu metabolicznego (ZM) podczas rocznej terapii haloperidolem stosowanym w niskich dawkach oraz lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (LPIIG) podawanymi w dawkach terapeutycznych: olanzapiny, kwetiapiny i amisulpridu u polskich uczestników badania EUFEST (European First Episode Trial).

W badaniu uczestniczyło 94 pacjentów z rozpoznaniem I epizodu schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych i zaburzeń schizoafektywnych (wg DSM – IV), wcześniej nieleczonych przeciwpsychotycznie. Wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem badania oraz po roku oznaczono stężenie: glukozy na czczo we krwi żyłnej, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL oraz triglicerydów – TG. W analizie ryzyka odstawiania leków przeciwpsychotycznych wzięto pod uwagę zakończenie leczenia z jakichkolwiek przyczyn.

W grupie polskich pacjentów włączonych do badania EUFEST: ryzyko odstawienia haloperidolu stosowanego w niskiej dawce w czasie 12-miesięcznej terapii było istotnie wyższe niż przy stosowaniu LPIIG. Ryzyko odstawienia nie różniło się istotnie statystycznie w przypadku leczenia poszczególnymi LPIIG, choć najdłużej lek przyjmowali pacjenci leczeni kwetiapiną. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi lekami w zakresie wpływu na zmiany analizowanych parametrów metabolicznych, jednak kwetiapina i amisulprid powodowały większy, choć nieistotny wzrost stężeń lipidów, niż olanzapina i haloperidol, a olanzapina powodowała większy niż pozostałe leki, choć nieistotny, wzrost stężeń glukozy na czczo.

#### SUMMARY

The aim of the study was the assessment of antipsychotic treatment discontinuation risk during 12 months observation period and comparison of biochemical parameters changes of metabolic syndrome in Polish patients included in EUFEST.

94 patients with I episode of schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorders (acc. DSM - IV), previously untreated with antipsychotics were enrolled in the study. They were randomized to receive haloperidol in low doses and SGAs in therapeutic doses: olanzapine, quetiapine, amisulpride. The following laboratory and antropometric parameters were assessed: glucose level, HDL and LDL cholesterol and TG, weight and height, waist circumference, and BMI was calculated before the start and after one year of the study. Any cause discontinuation risk of different antipsychotics and differences in mean changes of biochemical parameters during the study were analyzed.

In the Polish group of patients enrolled in EUFEST any-cause discontinuation risk of low dose haloperidol was significantly higher than SGAs. The risk of any cause discontinuation of individual SGAs was not significantly different, although the risk of quetiapine discontinuation was the lowest. No statistical differences in the mean changes of biochemical parameters of metabolic syndrome were observed between patients treated with individual antipsychotics during the study, but quetiapine and amisulpride caused higher, but no significant increase of lipids than olanzapine and haloperidol, and olanzapine caused higher, but no significant, increase of fasting glucose level than remaining antipsychotics.

---

**Słowa kluczowe:** EUFEST, polska grupa, schizofrenia, pierwszy epizod, haloperidol, amisulprid, olanzapina, kwetiapina, ryzyko odstawienia leku, zespół metaboliczny

**Key words:** EUFEST, Polish group, schizophrenia, first episode, haloperidol, amisulprid, olanzapine, quetiapine, risk of treatment discontinuation, metabolic syndrome

---

## WSTĘP

Leki przeciwpsychotyczne (LP) różnią się m.in. czasem kontynuowania nimi terapii, profilem objawów niepożądanych, w tym zaburzeń metabolicznych, natomiast różnice w ich klinicznej efektywności nadal nie są jasne. Rezultaty wielu badań, w tym obejmujących bardzo duże grupy pacjentów i długi okres obserwacji (od 6 do 36 miesięcy) – CATIE (Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness), SOHO (The Schizophrenia Health Outcomes) oraz EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) wskazują, że szybciej odstawiane są klasyczne neuroleptyki (KN) niż leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG), a olanzapina jest atypowym neuroleptykiem, którego przyjmowanie jest najdłużej kontynuowane zarówno przez pacjentów po raz pierwszy leczonych przeciwpsychotycznie, jak i w kolejnym epizodzie schizofrenii (Ascher-Svanum i wsp., 2006; Haro i wsp., 2009; Kahn i wsp., 2008; Kinon i wsp., 2006; McEvoy i wsp., 2005; Robinson i wsp., 2002).

Czas kontynuowania leczenia przeciwpsychotycznego, oceniany w badaniach lekowych, zależy od szeregu czynników, m.in. od rodzaju pacjentów (z pierwszym czy też kolejnym epizodem choroby), stosowanej dawki leku, występowania różnego profilu objawów niepożądanych, doświadczenia lekarza z danym lekiem, częstości wizyt. Ponad 70% pacjentów z przewlekłą schizofrenią uczestniczących w badaniu CATIE odstawiło LP w ciągu 6 miesięcy, podczas gdy w badaniu SOHO w ciągu 36 miesięcy tylko niewiele ponad 30% pacjentów z I epizodem choroby, ale w badaniu EUFEST ponad 70% pacjentów z I epizodem (Haro i wsp., 2009; Kahn i wsp., 2008; McEvoy i wsp., 2005).

Większość do tej pory opublikowanych badań, w tym kohortowych, wskazuje na 3-4 razy częstsze występowanie zespołu metabolicznego (ZM) u chorych na schizofrenię, w porównaniu z populacją ogólną

(De Hert i wsp., 2006a; De Hert i wsp., 2006b; Hagg i wsp., 2006; Heiskanen i wsp., 2003; Henderson, 2002; McEvoy i wsp., 2005; Nasrallah i wsp., 2006). Wiadomo, że rozpowszechnienie ZM zależy od wielu zmiennych: wieku, płci pacjentów, przynależności do grupy etnicznej, czasu trwania choroby, nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej, zastosowanych kryteriów rozpoznawania ZM, a także od rodzaju stosowanych LP i czasu trwania takiej terapii (Alber i wsp., 2006; Alexander i wsp., 2003; Gumprecht, 2006; Littrell, 2003; McCreddie, 2003; Park i wsp., 2003; Wyrzykowski i wsp., 2005).

Istnieje wiele dowodów na to, że schizofrenia związana jest jeszcze przed rozpoczęciem leczenia z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (Goldstein i wsp., 1999), świadczą o tym wyższe średnie stężenia glukozy i insuliny na czczo, zaburzenia homeostazy glukozy oraz zjawisko insulinooporności, a także częstsze rodzinne występowanie cukrzycy u pacjentów jeszcze nie leczonych LP (Dixon i wsp., 2000; Freeman, 1946; Petryk i wsp., 2000; Piątkiewicz, 2003; Shulman, 2000). Dane te jednak nie potwierdziły się w przypadku polskiej grupy uczestników EUFEST (Dixon i wsp., 2000; Freeman, 1946; Petryk i wsp., 2000; Piątkiewicz, 2003; Shulman, 2000).

Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (> 135/85 mmHg) stwierdzano już w I epizodzie choroby w badaniu Herta u ponad 40% pacjentów, a w EUFEST u 55% uczestników badania (De Hert i wsp., 2006a; De Hert i wsp., 2006b; Rabe-Jabłońska, Pawełczyk, 2008).

ZM u 94 polskich uczestników EUFEST w wieku 18-40 lat z I epizodem schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub schizofrenopodobnych (wg DSM – IV), nigdy nieleczonych LP lub nie dłużej niż 2 tygodnie w roku poprzednim i/lub 6 tygodni w ciągu życia stwierdzono jednak podobnie często jak w populacji ogólnej polskiej w odpowiednim przedziale wiekowym (NATPOL PLUS) – u 1% badanych wg

kryteriów IDF – International Diabetes Federation 2005 (Alber i wsp., 2006; Rabe-Jabłońska, Pawełczyk, 2008; Wyrzykowski i wsp., 2005). Większość badanych (69%) miała co najmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju ZM. W całej międzynarodowej populacji objętej badaniem EUFEST (420 osób) ZM rozpoznano u 6%. Natomiast w CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) ZM stwierdzono u ponad połowy kobiet (51,6%) i 36% mężczyzn, ogółem u 40,9% spośród 689 badanych, tzn. ok. 1,5 razy częściej niż w populacji USA (27% wg kryteriów NCEP-ATPIII (Ford i wsp., 2002; McEvoy i wsp., 2005). Ta istotna różnica w uzyskanych danych wynika najprawdopodobniej z faktu, że populacja EUFEST była stosunkowo młoda, wcześniej nieleczona LP i europejska, podczas gdy w CATIE uczestniczyli również starsi pacjenci, wcześniej leczeni LP, mieszkańcy USA, gdzie rozpowszechnienie ZM w populacji ogólnej jest istotnie wyższe niż w Polsce czy w Europie. Podobnie jak rezultaty CATIE, wyniki wielu badań sugerują, że częstość występowania ZM rośnie wraz z wiekiem zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów leczonych LP, lecz w tej ostatniej grupie zdarza się to kilkakrotnie częściej (McEvoy i wsp., 2005; Wyrzykowski i wsp., 2005).

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena: 1) ryzyka odstawienia LP w czasie długotrwałej terapii i 2) wybranych objawów niepożądanych leczenia pod postacią zmian parametrów biochemicznych należących do składowych ZM u chorych na schizofrenię – polskich uczestników EUFEST po rocznym leczeniu LP (haloperidolem, amisulpridem, risperidonem i olanzapiną).

## METODYKA BADAŃ

### 1. Osoby badane

Grupę badaną stanowiło 94 polskich pacjentów z rozpoznaniem I epizodu schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub schizoafektywnych (wg kryteriów DSM – IV, na podstawie Mini International Neuropsychiatric Interview Plus – MINI Plus) w wieku 18-40 lat (średni wiek = 25,28 lat), 48 kobiet i 46 mężczyzn, leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu, III Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży UM w Łodzi oraz Katedrze i Klinice Psychiatrii AM w Lub-

linie, włączonych do badania EUFEST. Większość badanych (73 osoby) miała diagnozę schizofrenii. Kryteria wykluczające z badania to: 1) przerwa między wystąpieniem objawów pozytywnych a włączeniem do badania dłuższa niż 2 lata, 2) stosowanie LP dłużej niż przez 2 tygodnie w poprzednim roku i/lub przez 6 tygodni w ciągu życia, 3) nietolerancja leków proponowanych w badaniu, obecność jednego lub większej liczby przeciwwskazań do stosowania ww. leków.

Randomizacja pacjentów na terapię wybranym lekiem odbywała się poprzez losowanie dokonane przez system komputerowy, przygotowany przez Data Management Department of the Julius Center for Health Sciences and Primary Care. Leki podawano w następujących dawkach na dobę: haloperidol 1-4 mg, amisuprid 200-800 mg, olanzapina 5-20 mg, kwetiapina 200-750 mg.

### 2. Sposób prowadzenia badań

Wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem badania oraz po roku oznaczono stężenie: glukozy na czczo we krwi żyłnej, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL oraz triglicerydów – TG. Ponadto dokonywano ważenia pacjentów, pomiaru ich wysokości, obliczano BMI (*body mass index* – wskaźnik masy ciała) oraz mierzono obwód talii, jednak te ostatnie dane nie były dostępne dla naszej analizy. W analizach ryzyka odstawiania LP wzięto pod uwagę zakończenie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny.

### 3. Metodyka obliczeń statystycznych

Do oceny różnic ryzyka odstawienia LP w czasie terapii posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. Rozkłady zmiennych zależnych badano testem Shapiro-Wilka. Różnice przeciętnych zmian wskaźników biochemicznych zaliczanych do składowych zespołu metabolicznego w grupach pacjentów leczonych poszczególnymi lekami oceniono za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), włączając do modelu jako towarzyszącą zmienną ciągłą wartości wyjściowe parametrów metabolicznych oznaczone podczas pierwszej wizyty. Dla wszystkich analiz przyjęto wartość  $\alpha=0,05$  jako maksymalne prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju.

Analizy i prezentacje graficzne wyników zostały wykonane z wykorzystaniem pakietów statystycznych SPSS 12.0 PL dla Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS, Chicago Il. 1989-2003) oraz STATISTICA 8.0 PL StatSoft, Inc. (2008); licencje w posiadaniu Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

## WYNIKI

## 1. Grupa badana

W badanej grupie 4 osoby po randomizacji wycofały zgodę na leczenie nie rozpoczynając terapii i nie

uwzględniono ich w analizach. Z powodu małej liczby pacjentów leczonych w Polsce ziprasidonem (n=3) w analizach nie uwzględniano także pacjentów otrzymujących ten lek. W rezultacie ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia oceniano u 87 osób, nato-

**Tabela 1.** Polska populacja włączona do badania EUFEST (N=90): charakterystyka pod względem wybranych cech demograficznych, społecznych i medycznych

Cecha	Poziom	N	Fracja
<b>Zmienne jakościowe</b>			
<b>Leczenie pierwszorazowe (drug naïve)</b>	Tak	43	0,48
	Nie	47	0,52
<b>Płeć</b>	Żeńska	47	0,52
	Męska	43	0,48
<b>Diagnoza DSM-IV</b>	Schizofrenia: postać paranoidalna	72	0,8
	Zaburzenie pod postacią schizofrenii	8	0,09
	Zaburzenie schizoafektywne	7	0,08
	Schizofrenia: postać nieodróżnicowana	3	0,03
<b>Stan cywilny: Żonaty/zamężna</b>	Tak	10	0,11
	Nie	80	0,89
<b>Wykształcenie</b>	Wyższe	11	0,12
	Wyższe (nieukończone)	33	0,37
	Średnie	13	0,145
	Średnie (nieukończone)	4	0,04
	Zawodowe	11	0,12
	Zawodowe (nieukończone)	4	0,06
	Niższe niż średnie	13	0,145
<b>Zamieszkuje</b>	Samotnie	6	0,07
	Z rodziną	77	0,85
	Z innymi	7	0,08
<b>Sytuacja mieszkaniowa</b>	Dom	27	0,30
	Mieszkanie	53	0,59
	Pokój	7	0,08
	Mieszkania chronione	1	0,01
	Inne	2	0,02
<b>Źródło utrzymania</b>	Wynagrodzenie za pracę	15	0,17
	Rodzice	66	0,73
	Zasiłek chorobowy	2	0,02
	Renta z tytułu niezdolności do pracy	6	0,07
<b>Miejsce zamieszkania</b>	Miasto >500.000	37	0,41
	Miasto 100.000-500.000	23	0,26
	Miasto 10.000-100.000	16	0,17
	Miejscowość <10.000	14	0,16
<b>Zmienne ilościowe</b>	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min - Maks</b>
<b>Wiek</b>	25,02	23,59	18,09 - 40,93
<b>Lata wykształcenia</b>	14,18	14,0	8 - 22

N – liczebność; Min – wartość minimalna; Maks – wartość maksymalna

**Tabela 2.** Iloraz ryzyka (Hazard Ratio, HR) przedwczesnego zakończenia terapii ze wszystkich powodów podczas 12-miesięcznego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi w badaniu EUFEST

Lek	Haloperidol (N=25)	Amisulprid (N=25)	Kwetiapina (N=12)	Olanzapina (N=25)	P
<b>Haloperidol</b> HR (95% CI)	-	0,361 (0,192-0,681) p=0,0017	0,174 (0,069-0,439) p=0,002	0,289 (0,153-0,544) p=0,0001	<0,0001
<b>Amisulprid</b> HR (95% CI)	-	-	0,482 (0,195-1,191) p=0,1139	0,799 (0,434-1,469) p=0,4693	
<b>Kwetiapina</b> HR (95% CI)	-	-	-	1,657 (0,697-3,94) p=0,2531	

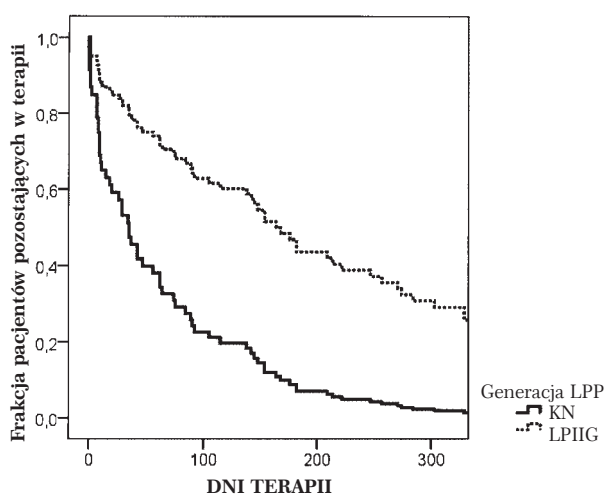
N – liczebność pacjentów w grupie; **HR** – iloraz ryzyka; 95% **CI** – przedział ufności

miast z powodu braku wszystkich danych pod względem parametrów biochemicznych składowe zespołu metabolicznego oceniano u 67 pacjentów.

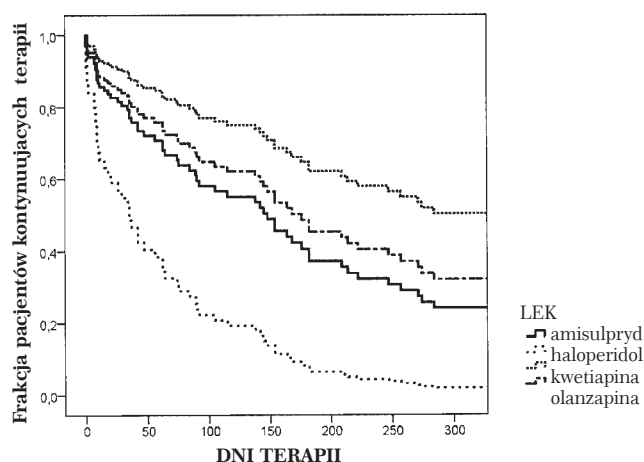
Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Grupy badane nie różniły się w zakresie większości zmiennych demograficznych i społeczno-ekonomicznych. Jednakże grupa randomizowana do ramienia olanzapiny cechowała się istotnie wyższą liczbą lat nauki w porównaniu do grupy pacjentów leczonych haloperidolem (ANOVA,  $F_{(3,87)}=4,393$ ;  $p=0,0064$ ; Test Tukeya dla nierównych N,  $p=0,0064$ ).

## 2. Ryzyko zaprzestania leczenia

Na wykresie 1. przedstawiono proporcje 90 pacjentów (z uwzględnieniem pacjentów otrzymują-



**Wykres 1.** Proporcja pacjentów pozostających w terapii poszczególnymi grupami LPP w zależności od czasu. Czas do wycofania leczenia – estymacja metodą Kaplana-Meiera. W trakcie 12-miesięcznej terapii iloraz ryzyka (HR) przedwczesnego odstawienia ze wszystkich powodów LPIIG vs haloperidol wynosił 0,313 (95% CI 0,182-0,537),  $p<0,0001$



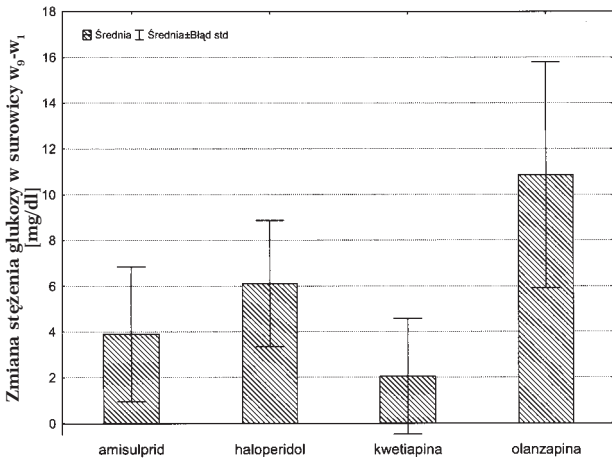
**Wykres 2.** Proporcja pacjentów pozostających w terapii poszczególnymi LP w zależności od czasu trwania badania. Czas do wycofania leczenia – estymacja metodą Kaplana-Meiera

cych ziprasidon) pozostających w terapii za pomocą leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) i haloperidolu w czasie rocznej terapii. Iloraz szans pozostawania w terapii podczas 12-miesięcznego leczenia haloperidolem vs LPIIG wynosił 0,313 (95% CI 0,182-0,537;  $p<0,0001$ ). Najdłużej w terapii pierwotnie włączonym lekiem pozostawali pacjenci randomizowani do leczenia kwetiapiną, co przedstawiono na wykresie 2 (N=87). Ilorazy szans przedwczesnego odstawienia poszczególnych LPIIG zastosowanych w badaniu nie osiągały poziomu istotności statystycznej. Natomiast ryzyko odstawienia poszczególnych LPIIG podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji było istotnie niższe w porównaniu z ryzykiem odstawienia haloperidolu. Szczegółowe dane zawierają tabela 2. i wykres 2.

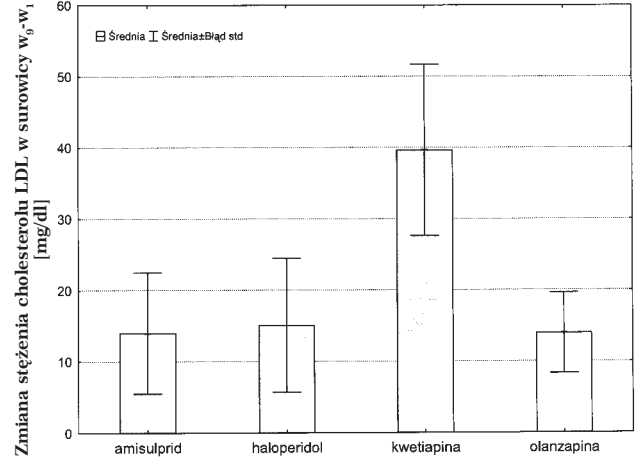
## 3. Składowe zespołu metabolicznego

Na wykresach 3-7 przedstawiono wyniki porównań przeciętnych zmian stężeń poszczególnych wskaźni-

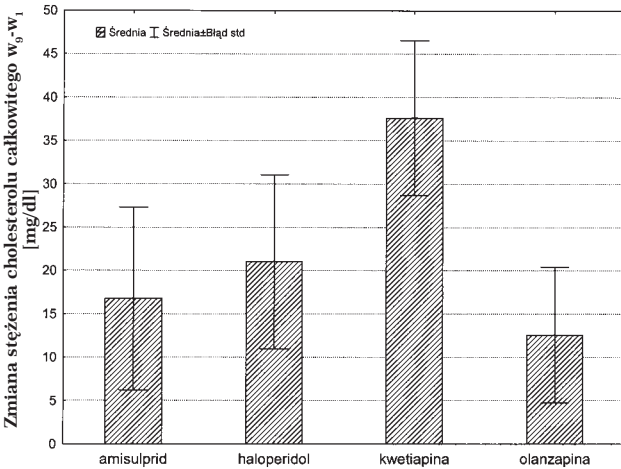




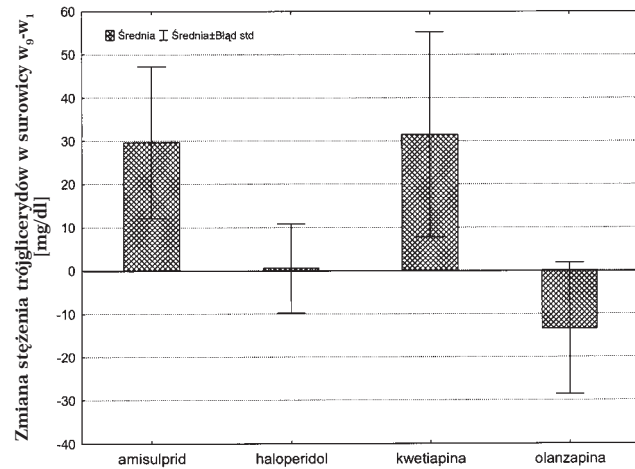
**Wykres 3.** Zmiana stężenia glukozy w surowicy krwi pacjentów w czasie trwania badania (w9-w1) w zależności od stosowanego leku; ANCOVA:  $F=1,107$ ;  $p=0,3531$



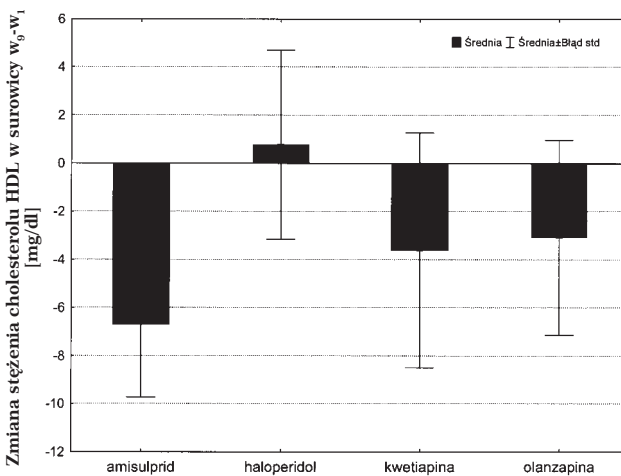
**Wykres 6.** Zmiana stężenia cholesterolu LDL w surowicy krwi pacjentów w czasie trwania badania (w9-w1) w zależności od stosowanego leku; ANCOVA:  $F=1,075$ ;  $p=0,3663$



**Wykres 4.** Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pacjentów w czasie trwania badania (w9-w1) w zależności od stosowanego leku; ANCOVA:  $F=0,738$ ;  $p=0,5336$



**Wykres 7.** Zmiana stężenia trójglicerydów w surowicy krwi pacjentów w czasie trwania badania (w9-w1) w zależności od stosowanego leku; ANCOVA:  $F=0,706$ ;  $p=0,5519$



**Wykres 5.** Zmiana stężenia cholesterolu HDL w surowicy krwi pacjentów w czasie trwania badania (w9-w1) w zależności od stosowanego leku; ANCOVA:  $F=0,817$ ;  $p=0,4895$

ków biochemicznych będących wybranymi składowymi ZM w grupie polskich pacjentów włączonych do badania EUFEST. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie zmian wartości parametrów biochemicznych wśród pacjentów leczonych poszczególnymi lekami.

Roczna terapia olanzapiną powodowała jednak największy, choć nieistotny statystycznie, wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi, oznaczanej na czczo.

Największy, choć nieistotny w porównaniu z innymi analizowanymi lekami, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego obserwowano po kwetiapinie.

Największy, choć nieistotny statystycznie, spadek stężenia HDL odnotowano po amisulpridzie, natomiast haloperidol powodował nawet niewielki jego wzrost.

Największy, choć nieistotny statystycznie, wzrost stężenia LDL w porównaniu z innymi analizowanymi lekami powodowała kwetiapina.

Amisuprid i kwetiapina powodowały największy, choć nieistotny statystycznie, podobny wzrost stężeń TG w porównaniu z pozostałymi lekami.

## DYSKUSJA

Wyniki uzyskane w grupie polskich pacjentów włączonych do badania EUFEST nie odbiegają zasadniczo od wyników całej populacji objętej tym badaniem (Kahn i wsp., 2008). Pacjenci otrzymujący haloperidol w dawce 1-4 mg mieli istotnie niższą szansę pozostania w leczeniu z jakiegokolwiek przyczyny (HR) w czasie 12-miesięcznej terapii w porównaniu do osób leczonych LPIIG. Największa szansa pozostania w leczeniu dotyczyła leczonych kwetiapiną, choć nie wykazano istotnej przewagi któregośkolwiek z LPIIG nad pozostałymi lekami z tej grupy, stosowanymi w badaniu i włączonymi do analizy (amisulprid, kwetiapina, olanzapina). Iloraz ryzyka (HR) przedwczesnego odstawienia każdego z LPIIG był istotnie niższy w porównaniu z haloperidolem. W całej populacji włączonej do badania EUFEST lekiem, z którym łączyła się największa szansa pozostania w leczeniu w ciągu 12 miesięcy, podobnie jak w badaniu CATIE i SOHO, była olanzapina (De Hert i wsp., 2006a; De Hert i wsp., 2006b; Haro i wsp., 2009; Kahn i wsp., 2008; McEvoy i wsp., 2005; Robinson i wsp., 2002). Jednak w całej populacji EUFEST, tak jak w polskiej grupie, nie wykazano jej istotnej statystycznie przewagi nad innymi LPIIG. Zaobserwowana w grupie polskich pacjentów EUFEST największa szansa pozostania w terapii leczonych kwetiapiną może wynikać z faktu istnienia różnic w zakresie wykształcenia polskich pacjentów randomizowanych do leczenia poszczególnymi LPIIG. Polscy pacjenci leczeni olanzapiną cechowali się istotnie wyższą liczbą lat edukacji w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy haloperidolu. Podobnej różnicy nie obserwowano w całej międzynarodowej populacji włączonej do badania. Trudno wyjaśnić jednoznacznie ten rezultat. Być może lepiej wykształceni polscy pacjenci częściej rezygnowali z olanzapiny z powodu występujących podczas leczenia tym lekiem uciążliwych dla nich objawów niepożądanych, np. sedacji lub istotnego przybytku masy ciała.

Analiza większości dotychczas przeprowadzonych badań nad zmianą rozpowszechnienia ZM u chorych na schizofrenię po rocznym lub dłuższym trwającym leczeniu LP pokazuje, że istotnie więcej osób (od kilku do 20%) po tym czasie miało rozpoznanie ZM, a jego rozpowszechnienie często było jednak wyraźnie zależne od rodzaju stosowanego LP (De Hert i wsp.,

2006a; De Hert i wsp., 2006b; Kahn i wsp., 2008; McEvoy i wsp., 2005). Podobne rezultaty uzyskano w przypadku oceny rozpowszechnienia poszczególnych składowych ZM, co tłumaczono rozmaitymi patomechanizmami działania poszczególnych LP na wzrost masy ciała (Kahn i wsp., 2008; McEvoy i wsp., 2005; Rabe-Jabłońska i wsp., 2008; Rabe-Jabłońska, Pawełczyk, 2008; Thakore i wsp., 2002; Wirshing i wsp., 1999), zaburzenia gospodarki węglowodanowej (Dixon i wsp., 2000; Goldstein i wsp., 1999; Hedenmalm i wsp., 2002; Kahn i wsp., 2008; Koller i wsp., 2003; Lindenmayer i wsp., 2003; Lorenz, 1922; Melkersson, Dahl, 2003; Melkersson i wsp., 1999; Melkersson i wsp., 2000; Meyer, 2001; Meyer, 2002; Newcomer i wsp., 2002; Sernyak i wsp., 2002; Sowell i wsp., 2002; Wirshing i wsp., 2002) i dyslipidemię (Baymiller i wsp., 2003; Lindenmayer i wsp., 2003; Melkersson, Dahl, 2003; Melkersson i wsp., 1999; Meyer, 2002; Rabe-Jabłońska i wsp., 2008; Wirshing i wsp., 2002).

Przeprowadzona analiza porównawcza leków stosowanych w grupie polskiej, podobnie jak w całej populacji EUFEST, nie wykazała po roku obserwacji istotnych statystycznie różnic między nimi w zakresie poszczególnych parametrów metabolicznych: stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL oraz TG (zob. wykresy 3, 4, 5, 6). Istniały jednak pewne różnice ilościowe. Z uwagi na niską liczebność analizowanych grup, w których stosowano poszczególne leki, niemożliwe było uzyskanie odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania prawdopodobnie istniejących różnic w zakresie wpływu na parametry metaboliczne między tymi lekami. Największy wzrost średniego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz TG w surowicy krwi stwierdzono u pacjentów leczonych kwetiapiną, natomiast po amisulpridzie podobny wzrost stężeń TG i największe obniżenie HDL. Haloperidol powodował tylko niewielki wzrost średniego stężenia TG, najmniejszy wzrost stężeń LDL, większy niż amisulprid i kwetiapina wzrost stężeń glukozy, lecz jednak mniejszy niż olanzapina. Największy wzrost średniego stężenia glukozy na czczo, mierzony w surowicy krwi, stwierdzono u pacjentów przyjmujących olanzapinę. Należy zaznaczyć, że dane dotyczące badanych leków, uzyskane w innych badaniach, nieco się różnią. Niektóre badania wskazują na niekorzystny wpływ olanzapiny również na lipidy, inne sugerują, że być może wpływ ten wiąże się z wiekiem i stanem somatycznym pacjentów przed rozpoczęciem farmakoterapii, a także wielkością badanej grupy, jeszcze inne nie wykazują stwierdzonych w naszym badaniu zmian. W większości dotychczas przeprowadzonych badań nie potwierdzono

bardziej niekorzystnego wpływu kwetiapiny czy amisulpridu niż olanzapiny na profil lipidowy (McEvoy i wsp., 2005; Meyer, 2001; Meyer, 2002; Nasrallah i wsp., 2006; Rabe-Jabłońska i wsp., 2008).

## WNIOSKI

W grupie polskich pacjentów włączonych do badania EUFEST:

1. Ryzyko przedwczesnego odstawienia haloperidolu stosowanego w niskiej dawce w czasie 12-miesięcznej terapii było istotnie wyższe niż LPIIG.

2. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka przedwczesnego odstawienia poszczególnych LPIIG (amisulprid, kwetiapina oraz olanzapina), jednak najdłużej lek przyjmowali pacjenci leczeni kwetiapiną.

3. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi lekami w zakresie wpływu na zmiany analizowanych parametrów metabolicznych (stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz TG w surowicy krwi), jednak w badanej populacji kwetiapina i amisulprid powodowały większy wzrost stężeń lipidów niż olanzapina i haloperidol, a olanzapina powodowała większy niż pozostałe leki wzrost stężeń glukozy na czczo.

## PIŚMIENNICTWO

- Alber G, Zimmet P, Shaw J. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruksela, 2006.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5): 1210-4.
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Landbloom R, Swartz M, Swanson J. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 8.
- Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanan RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003; 59(1): 49-57.
- Clark NG. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601.
- De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, i wsp. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006a; 2: 14.
- De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006b; 83(1): 87-93.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A i wsp. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26(4): 903-12.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
- Freeman H. Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers. *Archives in Neurology and Psychiatry* 1946; 56: 74-78.
- Goldstein LE, Sporn J, Brown S, Kim H, Finkelstein J, Gaffey GK i wsp. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40(5): 438-43.
- Gumprecht J. Zespół metaboliczny – czas na krytyczne spojrzenie. *Przew Lek* 2006; 3: 16-18.
- Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(2): 93-8.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Roca M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res* 2009; 43(3): 265-73.
- Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002; 25(15): 1107-16.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 575-9.
- Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16(2): 77-89.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1085-97.
- Kinon BJ, Liu-Seifert H, Adams DH, Citrome L. Differential rates of treatment discontinuation in clinical trials as a measure of treatment effectiveness for olanzapine and comparator atypical antipsychotics for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(6): 632-7.
- Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003; 23(6): 735-44.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP i wsp. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 290-6.
- Littrell KP, Hilligoss N. Insulin Resistance and Syndrome X Among Schizophrenia Patients., American Psychiatry Association meeting, 2003.
- Lorenz WF. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental states. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1922; 8: 184-196.
- McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 534-9.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 19-32.
- Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170(2): 157-66.
- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11): 783-91.
- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients



- with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(10): 742-9.
29. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (4): 369-74.
30. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 425-33.
31. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS i wsp. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86(1-3): 15-22.
32. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP i wsp. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(4): 337-45.
33. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163 (4): 427-36.
34. Petryk A, Fleenor D, Driscoll P, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *J Endocrinol* 2000; 164(3): 277-86.
35. Piątkiewicz P. Patofizjologia molekularna dokomórkowego transportu glukozy – znaczenie w patogenezie cukrzycy. *Medycyna Metaboliczna* 2003; 7: 66-74.
36. Rabe-Jabłońska J, Dietrich-Muszalska A, Nawarski G, Pawełczyk T. Zespół metaboliczny i jego składowe u osób z I epizodem schizofrenii, przed i po roku leczenia przeciwpsychotycznym. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17(3): 195-200.
37. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T. Zespół metaboliczny i jego składowe u uczestników badania EUFEST 2008 2008; 1: 73-85.
38. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3): 209-19.
39. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4): 561-6.
40. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 171-6.
41. Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A i wsp. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2918-23.
42. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (1): 137-41.
43. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 856-65.
44. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J i wsp. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6): 358-63.
45. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Bandosz P. Zespół metaboliczny w Polsce. *Kardiologia* 2005; 61(supl 2): 30-35.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Jolanta Rabe-Jabłońska*

*Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych*

*Katedra Psychiatrii*

*Uniwersytet Medyczny*

*ul. Czechosłowacka 8/10*

*92-216 Łódź*

---