

Bartosz Łoza^{1,2}, Marek Masiak³, Mariusz Bartyzel², Paulina Chałupka⁴,
Bartłomiej Krzewiński⁵, Jolanta Masiak³, Anna Mosiołek³,
Mariusz Perucki⁵, Artur de Rosier⁴, Janusz Rybakowski⁶

Porównanie skuteczności leczenia chorych na schizofrenię olanzapiną (Zolafren, ADAMED*) i perazyną: 8-tygodniowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie pacjentów hospitalizowanych

*Comparing the efficacy of olanzapine (Zolafren, ADAMED)
and perazine in hospitalized patients with schizophrenia:
results of a multicenter, randomized, 8-week clinical trial*

¹ II Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie

² Oddział Psychiatryczny SPZZOZ w Janowie Lubelskim

³ Klinika Psychiatryczna AM w Lublinie

⁴ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie

⁵ Wojewódzki Szpital Neuropsychiatryczny w Kościanie

⁶ Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Streszczenie

Cel: Praca omawia wyniki randomizowanego badania wieloośrodkowego porównującego skuteczność oraz tolerancję olanzapiny (Zolafren, ADAMED) i perazyny w ostrym epizodzie schizofrenii.

Metoda: Badaniem objęto 86 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii, z których 44 otrzymywało olanzapinę w dawce 10–20 mg/dobę (średnio 18,4 mg/dobę), a 42 perazynę w dawce 100–600 mg/dobę (średnio 294 mg/dobę) przez okres 8 tygodni. Grupy pacjentów nie różniły się pod względem parametrów demograficznych i klinicznych ani wyjściowego nasilenia objawów chorobowych

Wyniki: W obu grupach pacjentów uzyskano statystycznie istotną poprawę kliniczną. Poprawa w grupie otrzymującej olanzapinę była istotnie większa w zakresie objawów psychopatologicznych mierzonych w skalach Positive and Negative Syndrome Scale (wynik całkowity, objawy pozytywne, objawy negatywne, psychopatologia ogólna), Clinical Global Impression i Calgary Depression Rating Scale. Terapia olanzapiną, w porównaniu z perazyną, wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych – w tym objawów pozapiramidowych, a także znacząco mniejszym ryzykiem przerwania terapii. Oba leki nie powodowały istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych i badaniu elektro-kardiograficznym, z wyjątkiem wyższego poziomu cholesterolu stwierdzanego w trakcie kuracji perazyną. Olanzapina powodowała umiarkowany przyrost masy ciała (średnio 2,8 kg).

* Badanie finansowane przez firmę ADAMED, producenta preparatu olanzapiny, Zolafren (akronim badania: STOP, kod badania: ZO-01-03, numer rejestracji: 184/UR/CEBEK/06/03)

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują, że olanzapina (Zolafren, ADAMED) stosowana w leczeniu ostrego epizodu schizofrenii jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym. W porównaniu z perazyzną powoduje większą poprawę kliniczną i mniej objawów ubocznych.

Summary

Objectives: This paper reports on the results of randomized multicenter study comparing the efficacy and tolerability of olanzapine (Zolafren, ADAMED) and perazine in acute schizophrenic episode.

Methods: The study included 86 schizophrenic patients, hospitalized because of the exacerbation of the illness. Forty-four patients received olanzapine, 10–20 mg/day (mean 18.4 mg/day), and 42 patients received perazine, 100–600 mg/day (mean 294 mg/day), for 8 weeks. The groups of patients did not differ as to demographic and clinical parameters and the initial intensity of symptoms.

Results: In both groups of patients, a statistically significant clinical improvement was observed. The improvement was bigger in the group receiving olanzapine, as measured in Positive and Negative Syndrome Scale (total score, positive symptoms, negative symptoms, general psychopathology) Clinical Global Impression and Calgary Depression Rating Scale. Treatment with olanzapine compared with perazine was associated with significantly lower risk of side-effects, including extrapyramidal symptoms, as well as with significantly lower risk of withdrawal from the study. Both drugs did not cause significant changes in laboratory parameters and electrocardiographic examinations except for higher cholesterol level in the perazine group. Olanzapine caused a moderate weight gain (mean 2.8 kg).

Conclusions: The results of the study suggest that olanzapine (Zolafren, ADAMED) when used in the treatment of acute schizophrenic episode shows good efficacy and tolerability. Compared with perazine, treatment with olanzapine is associated with better clinical improvement and less side-effects.

Słowa kluczowe: schizofrenia, ostry epizod, leczenie, leki neuroleptyczne, olanzapina, perazyzna
Key words: schizophrenia, acute episode, treatment, antipsychotic drugs, olanzapine, perazine

Wstęp

Leki neuroleptyczne (przeciwpowrotne) stanowią podstawę farmakologicznego leczenia schizofrenii. W latach 90. XX wieku do terapii psychiatrycznej wprowadzono leki neuroleptyczne nowej generacji (risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd), pozwalające na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych u chorych na schizofrenię przy mniejszej liczbie objawów niepożądanych. Okazuje się jednak, że zakres wykorzystania neuroleptyków starszych (typowych, I generacji) w porównaniu z neuroleptykami nowszymi (atypowymi, II generacji) niekorzystnie odróżnia Polskę od krajów wysokorozwiniętych. Odpowiednie udziały w 2003 roku wynosiły w Polsce 85% zastosowania leków typowych i 15% leków atypowych (IMS Health 2003), podczas gdy w tym czasie proporcje w USA były odwrotne i już około 4/5 przepisywanych neuroleptyków stanowiły tam neuroleptyki atypowe (NIHCM 2002).

Wśród przyczyn opisanych powyżej różnic można wskazać m.in. wysokie ceny neuroleptyków atypowych w naszym kraju oraz niepełną wiedzę psychiatrów o korzyściach ze stosowania nowszych postaci leków. Ponadto w Polsce funkcjonują ustalenia mówiące o celowości stosowania tych leków jedynie w tzw. przypadkach lekoopornych schizofrenii, co z punktu widzenia współczesnej wiedzy

medycznej stanowi oczywiste nieporozumienie. Według obowiązujących standardów w naszym kraju przed wprowadzeniem neuroleptyków atypowych pacjent winien przebyć uprzednio leczenie typowymi lekami neuroleptycznymi. Dla wielu chorych, zwłaszcza z pierwszym epizodem schizofrenii może stanowić to niezwykle traumatyzujące doświadczenie. Przy założeniu, że celem leczenia schizofrenii ma być nie tylko ustąpienie objawów psychotycznych, ale również poprawa w szerokim zakresie objawów oraz przywrócenie odpowiedniej jakości życia, atypowe leki neuroleptyczne należałoby stosować u większości chorych na schizofrenię (Meltzer 2003).

Wprowadzenie generycznych postaci leków neuroleptycznych pozwala na istotne obniżenie ich ceny, a w konsekwencji znacznie większą dostępność leku dla pacjentów. W Polsce istnieje generyczna forma kłozapiny z powodzeniem stosowana od wielu lat. W ostatnim roku firma ADAMED wprowadziła generyczną formę olanzapiny pod nazwą Zolafren. W niniejszym badaniu dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu w leczeniu zaostrzeń schizofrenii, w porównaniu z perazyną, najczęściej stosowanym w Polsce lekiem neuroleptycznym pierwszej generacji.

Cel badania

Celem badania było porównanie skuteczności oraz tolerancji leczenia ostrego epizodu schizofrenii za pomocą dwóch leków neuroleptycznych: preparatu olanzapiny Zolafren firmy ADAMED oraz perazyny – neuroleptyku I generacji. W roku 2003 perazyna była najczęściej przepisywanym neuroleptykiem w Polsce – z 28-procentowym udziałem w „rynku recept” (IMS Health 2003). Wybór perazyny jako leku porównawczego był również podyktowany tym, iż powoduje ona – w porównaniu z innymi typowymi lekami neuroleptycznymi – relatywnie mniej objawów ubocznych, zwłaszcza ze strony układu pozapiramidowego.

Badani pacjenci

W badaniu uczestniczyły cztery polskie ośrodki: Oddział Psychiatryczny SPZ-ZOZ w Janowie Lubelskim, Klinika Psychiatryczna AM w Lublinie, Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie oraz Wojewódzki Szpital Neuropsychiatryczny w Kościanie. Badaniem objęto 86 pacjentów, 35 mężczyzn, 51 kobiet, w wieku od 18 do 65 lat (średnio 41 ± 10 lat), hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii. Rozpoznanie schizofrenii stawiano na podstawie kryteriów ICD-10 (WHO 1992). Kryterium włączenia do badania było nasilenie objawów choroby >60 pkt. w skali Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Pacjentów w sposób randomizowany przydzielono do leczenia olanzapiną (Zolafren, ADAMED, 44 chorych) lub perazyną (42 chorych). Pacjenci pozostawali pod opieką szpitala przez cały okres badania, dopuszczalne były 3-dniowe przepustki. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów zostały zawarte w tabeli 1.

Plan badania

Pacjenci otrzymywali lek przez okres 8 tygodni, w okresie tym przez pierwsze trzy tygodnie dokonywano zwiększania dawki. Leczenie olanzapiną rozpoczynano od dawki 5 mg, dawka maksymalna wynosiła 20 mg. Średnia maksymalna dawka olanzapiny w badanej grupie wynosiła $18,4 \pm 3,2$ mg/dobę. Leczenie perazyną rozpoczynano od dawki 100 mg, a dawka maksymalna wynosiła 600 mg/dobę. Średnia maksymalna dawka perazyny stosowana w badanej grupie wynosiła 294 ± 108 mg/dobę.

Ocena kliniczna

Podstawowym kryterium oceny była skuteczność kliniczna obu leków wyrażana jako różnica między wynikiem początkowym i końcowym, mierzonym w skalach psychometrycznych. Porównanie pomiędzy pacjentami otrzymującymi olanzapinę i perazynę dokonywano w zakresie stopnia poprawy klinicznej, nasilenia objawów ubocznych, w tym objawów pozapiramidowych, wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiograficznych i pomiaru masy ciała, stosowania leków dodatkowych oraz ukończenia 8-tygodniowego okresu badania.

Metody oceny klinicznej

Oceny klinicznej dokonywano przed, a następnie po tygodniu, trzech tygodniach, pięciu tygodniach i ośmiu tygodniach leczenia. W ocenie klinicznej wykorzystywano następujące narzędzia: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay i in. 1987), CGI – nasilenie zaburzeń (Clinical Global Impression) (Guy 1976) oraz CDRS (Calgary Depression Rating Scale) (Addington i in. 1993).

Objawy uboczne leczenia były analizowane w dwóch aspektach: w zakresie zaburzeń pozapiramidowych oraz zgodnie z charakterystyką obu produktów określoną podczas ich rejestracji. Do oceny zaburzeń pozapiramidowych stosowano skalę SAS (Simpson-Angus Scale) (Simpson i Angus 1970).

Badania laboratoryjne, EKG i masa ciała

Przed rozpoczęciem i na zakończenie badania oznaczano następujące parametry laboratoryjne: morfologię krwi (Hct, Hgb, RBC, WBC, PLT) oraz poziomy osocze: glukozy, insuliny, prolaktyny, kreatyniny, kwasu moczowego, sodu, potasu, cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz transaminaz (AspAT, AlAT). Wykonywano również badanie elektrokardiograficzne oraz pomiary masy ciała.

Statystyka

Dla analizy statystycznej przy porównywaniu obu grup stosowano test t-Studenta dla danych niezależnych i powiązanych lub testy pokrewne (Cochrana-

-Coxa). Dla porównania frakcji używano test χ^2 . W większości analiz stosowano metodę LOCF (*last observation carried forward*) z wyjątkiem porównania danych zbieranych wyłącznie w trakcie badania końcowego po 8 tygodniach (np. powtórne analizy biochemiczne).

Wyniki

Ocena kliniczna

W tabeli 1 przedstawiono porównanie cech demograficznych i klinicznych pacjentów leczonych olanzapiną i perazyną.

Tabela 1. Charakterystyka grup – dane demograficzne i kliniczne

	Miano	Olanzapina	Perazyna	p	Test
Pacjenci	N	44	42		
Płeć	K:M	18 : 26	17 : 25	ns	χ^2
Wiek	lata	39,6 (SD 12,0)	43,2 (SD 9,1)	ns	Cochran-Cox
Czas trwania choroby	lata	9,3 (SD 10,5)	11,2 (SD 9,1)	ns	t-Student
Czas leczenia choroby	lata	8,2 (SD 9,2)	11,0 (SD 9,2)	ns	t-Student
Ilość hospitalizacji	N	2,5 (SD 3,9)	3,6 (SD 4,6)	ns	t-Student
Dotychczasowe leczenie	% brak	30%	19%	ns	χ^2
	% lek typowy	30%	43%	ns	
	% lek atypowy	18%	19%	ns	
	% lek typowy + atypowy	23%	19%	ns	
Dodatni wywiad rodzinny	%	16%	7%	ns	χ^2

Jak wynika z tabeli 1, grupy pacjentów nie różniły się istotnie pod względem proporcji płci, wieku, obciążenia rodzinnego chorobą psychiczną, czasu trwania choroby, dotychczasowego leczenia oraz liczby hospitalizacji psychiatrycznych.

W tabeli 2 przedstawiono wyjściowe nasilenie zaburzeń w badanych grupach pacjentów oceniane za pomocą skal psychometrycznych.

Obie grupy nie różniły się wyjściowym nasileniem zaburzeń za wyjątkiem oceny dokonanej za pomocą skali globalnego wrażenia klinicznego, w którym nasilenie objawów było nieco wyższe w grupie zakwalifikowanej do leczenia olanzapiną.

Dynamika zmian w zakresie wyników całkowitych pięciu kolejnych pomiarów skalą PANSS została przedstawiona na rycinie 1.

W obu badanych grupach nastąpiła istotna redukcja objawów chorobowych. Redukcja ta była większa w grupie leczonej olanzapiną w porównaniu z grupą otrzymującą perazynę, począwszy od oceny dokonywanej po 3 tygodniach leczenia.

Podobne zestawienia, obrazujące dynamikę poprawy klinicznej mierzonej wynikami skal CGI i CDSS, zaprezentowano na rycinie 2 i rycinie 3. Także w tych

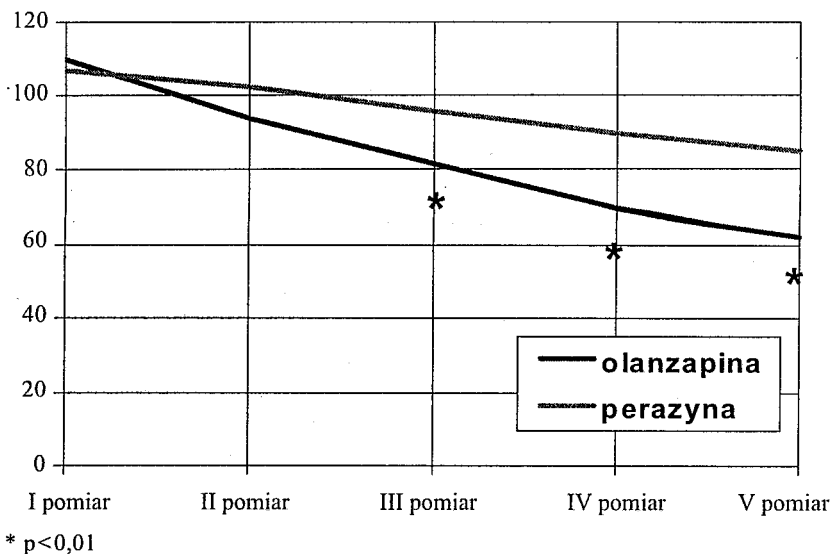
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa – porównanie danych klinicznych grup leczonych olanzapiną i perazyną

	Olanzapina	Perazyna	p	Test
PANSS				
– wynik całkowity	109,0±24,7	106,7±23,1	NS	t-Studenta
– obj. pozytywne	26,3±6,8	25,0±5,9	NS	
– obj. negatywne	28,4±6,8	29,0±6,8	NS	
– obj. ogólne	55,3±13,2	52,7±11,0	NS	
CGI	5,2±1,7	4,9±1,8	p<0,05	t-Studenta
Skala Calgary	8,6±5,5	6,4±5,0	NS	t-Studenta
Skala Simpsona-Angusa	5,0±5,4	5,0±5,0	NS	t-Studenta
Liczba objawów ubocznych/pacjenta (bez obj. pozapiramidowych)	1,0±1,7	0,4±1,7	NS	Cochrana-Coxa

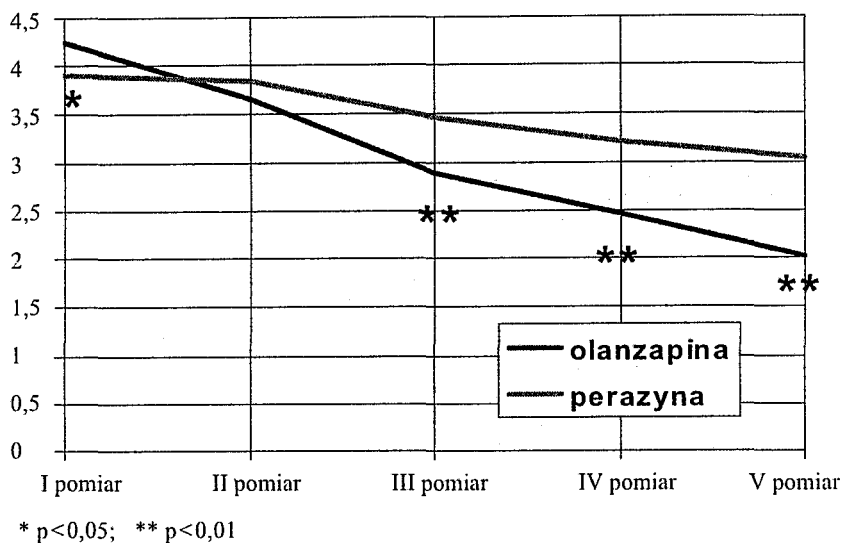
przypadkach redukcja zaburzeń była większa w grupie leczonej olanzapiną w porównaniu z grupą otrzymującą perazynę, począwszy od oceny dokonywanej po 3 tygodniach leczenia

Porównanie końcowej oceny stanu psychicznego oraz objawów ubocznych w badanych grupach zostało zaprezentowane w tabeli 3.

Jak wynika z tabeli 3, nasilenie wszystkich objawów mierzonych za pomocą skal psychometrycznych było istotnie większe w grupie otrzymującej perazynę, co może świadczyć, że redukcja objawów psychopatologicznych była większa w przypadku stosowania olanzapiny. Objawy depresji mierzone w skali CDRS



Ryc. 1. Dynamika poprawy klinicznej dla wyników całkowitych PANSS. Porównanie grup leczonych olanzapiną i perazyną



Ryc. 2. Dynamika poprawy klinicznej na podstawie wyników CGI.
Porównanie grup leczonych olanzapiną i perazyną

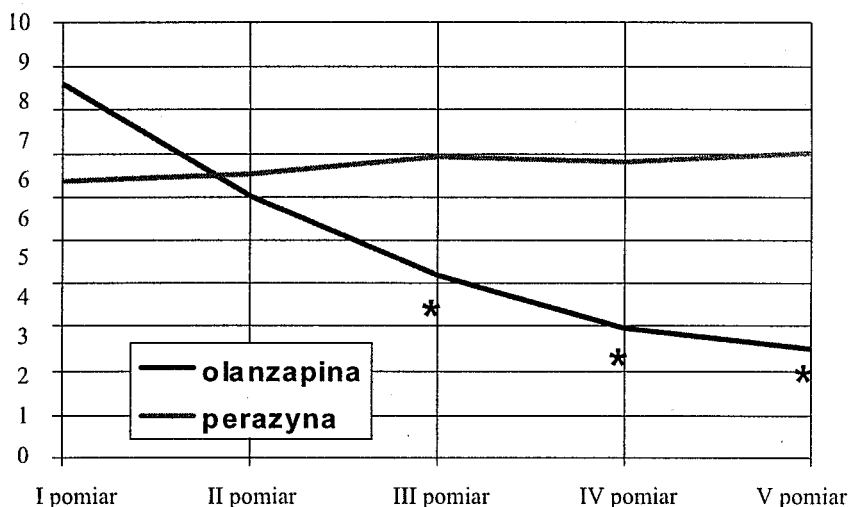
Tabela 3. Charakterystyka końcowa – porównanie danych klinicznych grup leczonych olanzapiną i perazyną

	Olanzapina	Perazyna	% różnicy nasilenia	p	Test
PANSS					
– wynik całkowity	62,3±14,7	84,6±20,2	26%	p<0,01	t-Studenta
– obj. pozytywne	13,0±4,1	18,0±6,4	28%	p<0,01	
– obj. negatywne	16,8±4,4	24,2±6,2	30,5%	p<0,01	
– obj. ogólne	32,5±8,2	42,4±9,4	23%	p<0,01	
CGI	3,0±1,8	4,0±2,0	25%	p<0,01	t-Studenta
Skala Calgary	2,5±2,4	7,0±3,9	64%	p<0,01	Cochrana-Coxa
Skala Simpsona-Angusa	1,9±1,7	6,9±5,2	72%	p<0,01	Cochrana-Coxa
Liczba objawów ubocznych/pacjenta (bez obj. pozapiramidowych)	0,9±0,9	1,6±1,3	–	p<0,01	t-Studenta

uległy istotnemu zmniejszeniu w grupie otrzymującej olanzapinę, podczas gdy w grupie perazyny pozostały na tym samym poziomie.

Objawy niepożądane

Rezultaty przedstawione w tabeli 3 wskazują, że nasilenie objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia było większe u chorych otrzymujących perazynę. Również średnia liczba objawów ubocznych, innych niż objawy pozapiramidowe,



* $p < 0,01$

Ryc. 3. Dynamika poprawy klinicznej na podstawie wyników całkowitych Calgary Depression Rating Scale. Porównanie grup leczonych olanzapiną i perazyną

była większa w przypadku stosowania perazyny niż olanzapiny. Szczegółowe zestawienie tych ostatnich przedstawiono poniżej.

W przypadku olanzapiny stwierdzano: senność (9×), zwiększone łaknienie (8×), bóle głowy (4×), zawroty głowy (3×), suchość błony śluzowej jamy ustnej (3×), uczucie niepokoju (2×), nadwrażliwość na światło (1×), zaburzenia widzenia (1×), niedociśnienie ortostatyczne (1×), inne zdarzenia niepożądane – przeziębienie, grypa (2×), infekcja dróg moczowych (1×), zmiany alergiczne na skórze przedramienia (1×), ból żołądka (1×), bezsenność (1×), ból kończyny dolnej (1×), stan zapalny pochwy (1×).

W przypadku perazyny stwierdzano: suchość błony śluzowej jamy ustnej (16×), nasilone pragnienie (16×), niepokój (15×), zaburzenia snu (6×), zaparcie (5×), zmiany czucia w dłoniach i stopach (1×), niedociśnienie (2×), nadwrażliwość na światło (1×), dezorientację (1×), trudności w oddawaniu moczu (1×), alergiczne zmiany skóry (1×).

Częstość stosowania leków korygujących (lorazepam, oksazepam, biperiden) nie różniła się istotnie w badanych grupach.

Wyniki badań laboratoryjnych, EKG i masy ciała

Porównanie wybranych danych biochemicznych oraz masy ciała w grupach leczonych olanzapiną lub perazyną przedstawiono w tabeli 4.

Jak wynika z tabeli 4, leczenie olanzapiną i perazyną nie powodowało istotnych odchyżeń w badaniach laboratoryjnych, z wyjątkiem wzrostu stężenia całkowitego cholesterolu w grupie otrzymującej perazynę. Żaden z badanych leków nie powodował zmian stężenia prolaktyny.

Tabela 4. Porównanie danych biochemicznych oraz masy ciała w grupach leczonych olanzapiną (OLA) i perazyną (PER)

	Olanzapina		P	Perazyna		P	OLA/PER	
	wizyta I	wizyta V		wizyta I	wizyta V		p wizyta I	p wizyta V
Głukoza mg %	94,0±49,0	89,9±49,0	NS	82,7±11,6	84,7±14,9	NS	NS	NS
Cholesterol mg/dl	186,2±63,7	199,7±47,7	NS	184,4±45,0	206,3±45,0	0,05	NS	0,05
Triglicerydy mg/dl	145,5±71,8	164,3±86,6	NS	154,0±62,2	152,7±77,1	NS	NS	NS
Insulina mU/ml	18,1±25,9	19,4±19,2	NS	12,4±17,0	13,3±17,4	NS	NS	NS
Prolaktyna ng/ml	25,3±22,4	24,0±19,4	NS	23,1±14,5	25,9±17,6	NS	NS	NS
Masa kg	68,4±13,7	71,2±14,7	0,01	66,5±12,0	67,6±11,0	NS	NS	NS

W grupie leczonej olanzapiną zaobserwowano istotny przyrost masy ciała (średnio 2,8 kg), czego nie stwierdzono w grupie otrzymującej perazynę (średni przyrost 1,1 kg). Wśród chorych leczonych olanzapiną, którzy ukończyli 8 tygodni kuracji przyrost masy ciała przekraczający 7% wartości początkowych zaobserwowano u 29% pacjentów, podczas, gdy w grupie perazyny u 17% pacjentów.

W trakcie leczenia olanzapiną i perazyną nie stwierdzono zmian w badaniu EKG w zakresie długości odcinka QTc.

Przedwczesne zakończenie uczestnictwa w badaniu

8-tygodniowy program leczenia ukończyła większa liczba chorych leczonych olanzapiną niż perazyną (odpowiednio 24/44 – 55% oraz 18/42 – 43%). Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia uczestnictwa było w przypadku olanzapiny wycofanie zgody – 75%, zaś w przypadku PER – niezadowolająca odpowiedź kliniczna – 50%. Wycofanie zgody w przypadku olanzapiny wiązało się zazwyczaj z uzyskaniem dobrej poprawy klinicznej i zwolnienia pacjenta ze szpitala do dalszego leczenia ambulatoryjnego w warunkach domowych.

Omówienie

Przeprowadzone badanie wykazało, że oba leki neuroleptyczne powodowały poprawę objawów schizofrenii, co znalazło odzwierciedlenie w rezultatach uzyskanych za pomocą skal psychometrycznych. Olanzapina okazała się jednak bardziej skuteczna niż perazyna w zakresie redukcji objawów schizofrenii mierzonych za pomocą skali PANSS, CGI i CDRS. Statystycznie istotną różnicę w zakresie poprawy klinicznej w skali PANSS zaobserwowano począwszy od 3 tygodnia leczenia i utrzymywała się ona aż do końca terapii. Na uwagę zasługuje istotne przeciwdepresyjne działanie olanzapiny u badanych chorych z ostrym epizodem schizofrenii, czego nie stwierdzono w grupie otrzymującej perazynę. Efekt przeciwdepresyjny olanzapiny wykazano ostatnio również w odniesieniu do epizodu depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Tohen i in. 2003).

Objawy pozapiramidowe uległy istotnej redukcji w przebiegu leczenia olanzapiną oraz niewielkiemu wzrostowi nasilenia w trakcie stosowania perazyny. Równocześnie nie spowodowało to wzrostu zużycia leków korygujących w grupie pacjentów przyjmujących perazynę, co należałoby interpretować w ten sposób, iż stosowanie perazyny wiąże się z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych, w porównaniu z olanzapiną, ale przy ich względnie umiarkowanym nasileniu. Różnice na korzyść olanzapiny stwierdzono także w zakresie objawów ubocznych innych niż pozapiramidowe.

Oba badane leki nie powodowały istotnych odchyień w badaniach laboratoryjnych i badaniach elektrokardiograficznych. W zakresie gospodarki węglowodanowo-lipidowej w obu grupach nie obserwowano zmian w zakresie stężenia glukozy, insuliny i triglicerydów. W grupie leczonej perazyną odnotowano wzrost cholesterolemii podczas prowadzonego leczenia. Jest to spostrzeżenie interesują-

ce, być może warte potwierdzenia na większej grupie chorych. Żaden z badanych leków nie powodował istotnych zmian stężenia prolaktyny. Stwierdzenie tego faktu w grupie leczonej perazyną może wskazywać, że lek ten dysponuje pewnym potencjałem „atypowości”, być może związanym z silnym powinowactwem do receptorów 5-HT_{2A} (Weiner i in. 2001). Stwierdzony przyrost wagi w grupie otrzymującej olanzapinę można ocenić jako umiarkowany, przy czym tylko u niecałej 1/3 pacjentów leczonych tym lekiem przekraczał on 7% wartości początkowych. Trzeba jednak zauważyć, że u niemal wszystkich chorych wyjściowa masa ciała mieściła się w granicach wagi należytnej.

Odsetek chorych utrzymujących się w badaniu był większy w przypadku olanzapiny. Jednak przyczyny wypadania z badania były różne dla obu leków. Podczas gdy w przypadku perazyny było to związane z brakiem poprawy klinicznej, w przypadku olanzapiny pacjenci wycofywali zgodę na badanie ze względu na uzyskanie poprawy klinicznej i chęć kontynuowania leczenia poza szpitalem.

Należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia w interpretacji wyników badania. Mimo, że perazyna jest najczęściej stosowanym neuroleptykiem tzw. typowym w naszym kraju, nie jest ona rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu ostrego epizodu schizofrenii, a używana raczej do leczenia podtrzymującego. Potwierdzają to wyniki niniejszego badania, w których mniejsza skuteczność perazyny wynikać by mogła również ze zbyt wolnego dochodzenia do maksymalnych dawek.

Uzyskane wyniki w niniejszej pracy mogą potwierdzać rezultaty wykonanego w naszym kraju porównania skuteczności klinicznej olanzapiny (Zyprexa, Eli-Lilly) z lekiem neuroleptycznym typowym perfenazyną. W badaniu tym wykazano większą kliniczną skuteczność olanzapiny i niższe nasilenie objawów pozapiramidowych w przebiegu stosowania tego leku w porównaniu z perfenazyną (Jarema i in 2003).

Podsumowując: analiza wyników badania wielośrodkowego wskazuje, że olanzapina (Zolafren, ADAMED) stosowana w leczeniu zaostrzeń schizofrenii jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym.

Wnioski

1. Poprawa w grupie otrzymującej olanzapinę była istotnie większa od chorych otrzymujących perazynę w zakresie objawów psychopatologicznych mierzonych w skalach PANSS (wynik całkowity, objawy pozytywne, objawy negatywne, ogólne), CGI oraz CDRS.
2. Terapia olanzapiną, w porównaniu z perazyną, wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych – w tym objawów pozapiramidowych, a także znacząco mniejszym ryzykiem przerwania terapii.
3. Oba leki nie powodowały istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych i badaniu EKG, z wyjątkiem wyższego poziomu cholesterolu stwierdzanego w trakcie kuracji perazyną. Olanzapina powodowała umiarkowany przyrost masy ciała (średnio 2,8 kg).

Piśmiennictwo

1. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E: Assessing Depression in Schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *Br. J. Psychiatry* 1993, 163, supl. 22, 39–44.
2. Guy W.: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare. NIMH, Rockville, MD, 1976.
3. IMS Health (Intercontinental Marketing Services): Raport, 2003, Warszawa.
4. Jarema M., Olajossy M., Chrzanowski W. i in.: Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia olanzapiną – w porównaniu z perfenazyną – chorych na schizofrenię. Wyniki 18-tygodniowego badania wieloośrodkowego w warunkach podwójnie ślepej próby. *Psychiatria Polska*, 2003, 37, 641–655.
5. Kay S., Fiszbein A., Opler L.: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987, 13, 261–276.
6. Meltzer H.Y.: Beyond control of acute exacerbation: enhancing affective and cognitive outcomes. *CNS Spectrum*, 2003, 8 (11 suplement 2): 16–18, 22.
7. NIHCM. Prescription Drug Expenditures in 2001: Another Year of Escalating Costs. National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation, Washington, DC, 2002, May.
8. Simpson G., Angus J.: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970, suplement, 212, 11–19.
9. Tohen M., Vieta E., Calabrese J.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 1079–1088.
10. Weiner D.M., Burstein E.S., Nash N. i in.: 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptor inverse agonists as antipsychotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 299, 268–276.
11. WHO, World Health Organization. International Classification of Diseases. Tenth Revision. Diagnostic Criteria for Research. ICD-10-DCR. Geneva, 1992.