

**Praca oryginalna**

*Original paper*

TOMASZ SOBÓW<sup>1</sup>, AGATA ROSZKOWSKA<sup>2</sup>

**Ocena skuteczności i tolerancji leczenia olanzapiną\* u chorych ze schizofrenią: wyniki otwartego, nieinterwencyjnego, wielośrodkowego badania prospektywnego w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej**

*Effectiveness and safety of olanzapine\* in subjects with schizophrenia treated in routine practice: the results of the open-label, non-interventional, multicentre, prospective study*

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Adamed Sp. z o.o.

**STRESZCZENIE**

**Cel pracy:** ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia generycznym preparatem olanzapiny (Zolafren®) pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Polsce.

**Materiał i metody:** przeprowadzono obserwacyjne, nie-interwencyjne, prospektywne i wielośrodkowe badanie, w którym oceniono parametry skuteczności (skala PANSS) oraz bezpieczeństwa (objawy niepożądane, skala Simpson-Angus, masa ciała) leczenia olanzapiną w ciągu 6–8 tygodniowej obserwacji. Do badania włączono 6019 chorych a ostateczną analizą objęto dane dotyczące 5144 chorych w wieku 18–65 lat zebrane w prawidłowo wypełnionych ankietach badawczych.

**Wyniki:** objawy niepożądane były bezpośrednią przyczyną przerwania leczenia u 1,2% kohorty. Obserwowano niewielki (choć istotny statystycznie) spadek punktacji w skali Simpson-Angus, co można zinterpretować ostrożnie jako brak wpływu leku na nasilenie objawów pozapiramidowych. Średni przyrost masy ciała wynosił około 2 kg, największe przyrosty obserwowano w grupie pacjentów poniżej 30 lat (zwłaszcza u kobiet) a najmniejsze u chorych powyżej 55 roku życia. Starsi pacjenci raportowali ponadto istotnie mniej objawów niepożądanych. Średnia obserwowana poprawa w całkowitym wyniku skali PANSS wynosiła około 30 punktów, co oznacza znaczącą redukcję nasilenia objawów psychopatologicznych.

**Wnioski:** olanzapina (Zolafren®) okazała się skutecznym klinicznie i dobrze tolerowanym lekiem u chorych ze schizofrenią w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej. Wiek i płeć chorych mogą mieć znaczenie przy ocenie tolerancji leczenia, szczególnie przyrostu masy ciała i możliwych powikłań metabolicznych.

**SUMMARY**

**Aim of the study:** to evaluate effectiveness and safety of generic olanzapine (Zolafren®) under the conditions of routine clinical practice in Poland.

**Material and methods:** an open-label, prospective, multicentre and non-interventional study. Primary effectiveness parameter was a change in PANSS scale, while primary safety and tolerance parameters were drop-outs due to side effects, a change in Simpson-Angus scale and weight gain. From the initially completed 6019 case reports forms, data on 5144 subjects with schizophrenia aged 18–65 were included in the final analysis.

\* preparat generyczny Zolafren®

**Results:** drop-out rate due to side effects was 1.2%, considerably lower than in randomized controlled trials. Marginal, though statistically significant reduction in Simpson-Angus scale was observed, the finding that might be interpreted as no influence on extrapyramidal symptoms. Mean weight gain was 2 kg, being higher in patients younger than 30 (particularly women) and lower in those older than 55.

Mean reduction in total PANSS scale was 30 points after 6–8 weeks, supporting strongly clinical effectiveness of the drug.

**Conclusions:** generic olanzapine (Zolafren®) proved to be safe and effective in patients treated routinely as evaluated by prospective, open-label study. Age and, to lesser extend, gender, might be important factors modifying safety and tolerance, particularly weight gain and possible metabolic complications.

---

**Słowa kluczowe:** olanzapina, schizofrenia, badanie kliniczne, otwarte, prospektywne, skuteczność, bezpieczeństwo

**Key words:** olanzapine, schizophrenia, clinical trial, open-label, prospective, effectiveness, safety

---

## WSTĘP

Randomizowane, kontrolowane (placebo lub za pomocą aktywnej substancji) badania kliniczne są uważane za „złoty standard” w ocenie skuteczności leków. Są one wymagane do rejestracji leków w danym wskazaniu i zwykle, w precyzyjnie określonej populacji pacjentów. Wynik randomizowanych, kontrolowanych badań określa się zwykle angielskim terminem *efficacy* (skuteczność eksperymentalna), który oznacza teoretyczną możliwość, że lek będzie działał u pacjentów w warunkach klinicznych. Warto podkreślić, że jest to możliwość tylko teoretyczna, jako że liczne ograniczenia wprowadzane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych powodują, że przełożenie ich wyników na warunki codziennej praktyki klinicznej jest trudne. Czynniki wpływającymi na ograniczoną zewnętrzną ważność (ang. *external validity*) wyników kontrolowanych badań są, przede wszystkim, ograniczenia w rekrutacji pacjentów. W większości przypadków z badań klinicznych wyklucza się bowiem chorych w wybranych grupach wiekowych (zwykle młodocianych i w wieku powyżej 65 lat) i z towarzyszącymi chorobami somatycznymi, a w przypadku zaburzeń psychicznych, także chorych uzależnionych od leków i/lub alkoholu oraz z mieszaną psychopatologią (10). Zatem dopiero zastosowanie leków w codziennej praktyce pozwala na rzeczywistą ocenę ich skuteczności. Otwarte, angażujące licznych i nieselekcjonowanych (poza obecnością docelowej patologii) pacjentów badania IV fazy (tak zwane badania pragmatyczne) umożliwiają nie tylko ocenę skuteczności klinicznej danej interwencji (ang. *effectiveness*), ale także obserwację rzadkich (choć czasami bardzo poważnych) objawów niepożądanych (5). W psychiatrii najczęściej przytaczanym przykładem tego typu obserwacji było stwierdzenie występowania potencjalnie zagrażającego życiu po-

wikłania, agranulocytozy, u pacjentów leczonych klopazpiną.

Olanzapina, antagonist receptorów dopaminowych i serotoninowych (głównie 5HT<sub>2</sub>) jest lekiem o potwierdzonej skuteczności eksperymentalnej u chorych ze schizofrenią (zarówno w porównaniu z placebo, jak i aktywnych kontroli, najczęściej haloperidolu), w tym u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy oraz, do pewnego stopnia, u chorych opornych na wcześniej stosowane neuroleptyki (3). Jednak, jak podkreślają autorzy niedawno opublikowanej metaanalizy, wyniki randomizowanych badań z olanzapiną są trudne do jednoznacznej interpretacji i do przełożenia na warunki codziennej praktyki klinicznej, ze względu na znaczny odsetek chorych wcześniej (w toku i tak relatywnie krótko trwających badań) wypadających z badania i brak wielu danych zmuszających badaczy do stosowania problematycznej metody statystycznej (przeniesienie ostatniego dostępnego wyniku na koniec badania, ang. *last observation carried forward*) w celu uzyskania wyników istotnych statystycznie (4). W badaniach *versus* placebo odsetek wypadających z badania skalkulowano na około 60% w grupie olanzapiny i ponad 70% w grupie placebo, w badaniach porównawczych na 36% w grupie olanzapiny i 49% w grupie przyjmującej leki klasyczne. Z tego względu ważną rolę praktyczną można przypisać otwartym, pragmatycznym badaniom, w których ocenia się skuteczność za pomocą prostych narzędzi klinicznych oraz bezpieczeństwo za pomocą takich mierników jak liczba zgłaszanych objawów niepożądanych czy liczba chorych wypadających z badania z powodu objawów niepożądanych (12).

W tej pracy przedstawiamy wyniki obserwacyjnego, nieinterwencyjnego badania, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji olanzapiny (preparat Zolafren®, produkowany przez Adamed Sp. z o.o.) u chorych ze schizofrenią w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej.

## MATERIAŁ I METODY

Omawiane badanie miało charakter obserwacyjny i nieinterwencyjny, prowadzono je w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Według protokołu grupę badaną stanowili chorzy z rozpoznaną według kryteriów ICD-10 schizofrenią, u których rozpoczęto terapię olanzapiną (Zolafren®, Adamed Sp. z o.o.). Obserwacje prowadzono prospektywnie, a czas obserwacji wynosił 6–8 tygodni. Decyzja o włączeniu leku oraz o jego dawkowaniu była indywidualną decyzją lekarza prowadzącego, który podejmował ją w oparciu o wiedzę na temat stanu psychicznego pacjentów oraz swojego doświadczenia klinicznego. Nie istniały żadne wstępne ograniczenia dotyczące selekcji chorych; mogli to być zarówno pacjenci nigdy wcześniej nie leczeni jak i tacy, u których poprzednio stosowane leki nie dały zadowalającego efektu terapeutycznego; nie było także ograniczeń dotyczących występowania chorób towarzyszących (poza zakładanymi przez samych lekarzy a wynikającymi z ich doświadczenia), zarówno somatycznych jak i psychiatrycznych (np. uzależnienia). Jedynym ograniczeniem selekcji był wiek. Zgodnie z obowiązującą w Polsce rejestracją

me Scale), która jest najpowszechniej stosowanym tego typu narzędziem w badaniach klinicznych.

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji stosowanego leczenia wykorzystano skalę Simpson-Angus do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych oraz raportowanie wszystkich występujących objawów niepożądanych. Dodatkowo, dokonywano pomiarów podstawowych czynności życiowych oraz pomiarów masy ciała.

W badaniu wzięło udział 750 lekarzy psychiatrów z obszaru całej Polski, zarówno z ośrodków klinicznych, jak i z nieklinicznych poradni zdrowia psychicznego. Do opracowania wyników wykorzystano następujące narzędzia statystyczne: dla oceny różnic zmiennych zależnych test Wilcozona, dla oceny różnic zmiennych niezależnych test U Mann-Whitney'a, rozkłady zmiennych (masa ciała, płeć i wiek) badano testem Kolmogorova-Smirnova, do analizy wariancji jednoczynnikowej (ANOVA) ujednolicono dawkę (cztery kategorie: 5, 10, 15, 20 mg), działania niepożądane (pięć kategorii: brak, jedno, dwa, trzy, cztery i więcej), leczenie towarzyszące (jak działania niepożądane) i zastosowano test Kruskal-Wallis oraz analizę *post hoc*. Procedury badania zestawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Protokół badania

I Obserwacja (włączenie do badania)	II Obserwacja (po 6–8 tygodniach leczenia)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– wywiad</li> <li>– PANSS</li> <li>– skala Simpson–Angus</li> <li>– odnotowanie działań niepożądanych dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego</li> <li>– pomiar masy ciała</li> <li>– wykaz leków towarzyszących</li> <li>– ocena stanu somatycznego pacjenta</li> <li>– ocena wskazań do podjęcia leczenia olanzapiną</li> <li>– włączenie leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– PANSS</li> <li>– skala Simpson–Angus</li> <li>– odnotowanie działań niepożądanych</li> <li>– pomiar masy ciała</li> <li>– leczenie towarzyszące</li> <li>– ocena stanu somatycznego pacjenta</li> <li>– ocena aktualnego dawkowania i ewentualna jego modyfikacja</li> </ul>

dla olanzapiny wymogiem włączenia do badania było ukończenie przez chorego 18 lat. Badanie w całości zostało przeprowadzone przez producenta leku, który zapewnił szkolenie uczestniczących lekarzy w zakresie stosowanych narzędzi badawczych oraz monitorowanie przebiegu.

Stan chorych był oceniany dwukrotnie, na początku badania oraz po upływie 6–8 tygodni; w tabeli nr 1 zestawiono przewidziane protokołem działania lekarskie związane z badaniem. Jako podstawowe narzędzie do oceny nasilenia występujących objawów psychopatologicznych oraz stopnia poprawy po leczeniu (skuteczność leczenia) wykorzystano skalę PANSS (The Positive and Negative Syndro-

## WYNIKI

Ogółem uzyskano 6019 wypełnionych ankiet (średnia wieku chorych  $38,8 \pm 13$ , 49% kobiet). Z dalszych analiz wykluczono ankietę dotyczące 114 włączonych niezgodnie z protokołem pacjentów młodocianych (między 12 a 18 rokiem życia, średnia wieku  $17 \pm 1,2$  lat, 43% dziewcząt) oraz 180 pacjentów powyżej 65 roku życia (między 66 a 89 rokiem życia, średnia wieku  $72 \pm 5$  lat), gdyż dane dotyczące tych chorych zostaną poddane odrębnej analizie. Do dalszych analiz zakwalifikowano zatem obserwacje dotyczące 5725 chorych, z tej liczby wykluczono 487 ankiet dotyczących pacjentów,

u których lekarze zaordynowali (niezgodnie z protokołem i rejestracją leku) dawki olanzapiny powyżej 20 miligramów na dobę (w trakcie pierwszej lub drugiej wizyty) oraz 94 ankiety błędnie wypełnione lub zawierające niekompletne dane. Z pozostałej liczby 5144 chorych, stu siedemdziesięciu sześciu pacjentów nie ukończyło badania (3,15%).

Spośród chorych, którzy nie ukończyli badania (N=176), objawy niepożądane były bezpośrednią przyczyną przerwania leczenia u 64, co stanowiło 36% tej grupy i zaledwie 1,2% kohorty poddanej analizie. Chorzy, którzy nie ukończyli badania w porównaniu do chorych, którzy badanie ukończyli, mieli nieznacznie (ale istotnie statystycznie) wyższe wyniki całkowite w skali PANSS ( $103,2 \pm 26,0$  versus  $98,2 \pm 27,1$ ,  $p < 0,001$ ) oraz we wszystkich jej podskalach, nie różnili się natomiast

co do podstawowych zmiennych demograficznych, takich jak wiek czy płeć.

Końcowej analizie poddano obserwacje dotyczące 5144 chorych (średnia wieku  $39,2 \pm 12,8$  lat, 49,1% kobiet). W tabeli 2 zestawiono podstawowe dane chorych ujętych w ostatecznej analizie. Średni całkowity wynik w skali PANSS ( $98,2 \pm 27,1$ ) wskazuje na znaczne nasilenie objawów psychotycznych w obserwowanej grupie chorych.

W tabeli 3 zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po 6–8 tygodniowym okresie przyjmowania leku. Jak wynika z tabeli, średnia obserwowana poprawa w całkowitym wyniku skali PANSS wynosiła około 30 punktów, co oznacza znaczącą redukcję nasilenia objawów psychopatologicznych. Obserwowano niewielki (choć istotny statystycznie) spadek punktacji w skali

**Tabela 2.** Dane demograficzne i charakterystyka psychopatologiczna chorych włączonych do badania (N=5144)

Zmienna	Wartość średnia ( $\pm$ odchylenie standardowe) lub odsetek	Zakres wartości zmiennej (minimum-maximum)
Wiek (w latach)	$39,2 \pm 12,8$	19-89
Płeć (odsetek kobiet)	49,1%	N/D
Wynik całkowity w skali PANSS (w punktach)	$98,2 \pm 27,1$	30-206
Podskala objawów pozytywnych PANSS (P)	$23,6 \pm 8,0$	7-49
Podskala objawów negatywnych PANSS (N)	$25,1 \pm 7,9$	7-49
Podskala ogólnej psychopatologii PANSS (G)	$49,6 \pm 14,7$	16-109
Wynik całkowity w skali Simpson-Angus	$8,6 \pm 8,3$	0-40
Masa ciała w kilogramach	$71,3 \pm 12,3$	27-140
Liczba działań niepożądanych (u leczonych)	$0,5 \pm 0,9$	0-7
Liczba dodatkowo przyjmowanych leków (innych niż przeciwpsychotyczne)	$1,0 \pm 1,0$	0-9

**Tabela 3.** Wyniki leczenia: porównanie wyników w ocenianych parametrach przed (W1) i po 6–8 tygodniach (W2) przyjmowania leku

		M	SD	p
PANSS objawy pozytywne	W1	23,78	8,02	< 0,001
	W2	15,31	5,92	
PANSS objawy negatywne	W1	25,30	7,89	< 0,001
	W2	18,66	6,83	
PANSS ogólna psychopatologia	W1	49,95	14,78	< 0,001
	W2	34,74	11,66	
PANSS całkowity	W1	99,02	27,18	< 0,001
	W2	68,71	22,15	
Skala Simpson-Angus	W1	8,80	8,46	< 0,001
	W2	7,73	6,22	
Liczba działań niepożądanych	W1	0,47	0,91	< 0,001
	W2	0,30	0,65	
Masa ciała	W1	71,30	12,39	< 0,001
	W2	73,36	15,38	

**Tabela 4.** Przyrosty masy ciała w grupach wiekowych i z podziałem według płci chorych

		↓		< 2 kg		2 – 5 kg		> 5 kg	
		n	%	n	%	N	%	n	%
<b>18-30</b>	K 526	50	9,5	110	20,9	283	53,8	83	15,7
	M 716	83	11,5	183	25,5	367	51,2	83	11,5
	Razem 1242	133	10,7	293	23,5	650	52,3	166	13,3
<b>31-40</b>	K 519	43	8,2	113	21,7	305	58,7	58	11,1
	M 560	62	11,0	131	23,3	308	55,0	59	10,5
	Razem 1079	105	9,7	244	22,6	613	56,8	117	10,8
<b>41-55</b>	K 692	73	10,5	175	25,2	383	55,3	61	8,8
	M 555	62	11,1	129	23,2	302	54,4	62	11,1
	Razem 1247	135	10,8	304	24,3	685	54,9	123	9,8
<b>&gt;55</b>	K 173	25	14,4	34	19,6	96	55,4	18	10,4
	M 136	22	16,1	27	19,8	75	55,1	12	8,8
	Razem 309	47	15,2	61	19,7	171	55,3	30	9,7
Wszystkie grupy wiekowe	K 1910	191	10,0	432	22,6	1067	55,8	220	11,5
	M 1967	229	11,6	470	23,8	1052	53,4	216	10,9
	Razem 3877	420	10,8	902	23,2	2119	54,6	436	11,2

**Tabela 5.** Liczba działań niepożądanych w zależności od wieku (ANOVA)

II obserwacja	Liczba działań niepożądanych	0	1	2	3
0	Średni wiek chorych	39,60	37,75	38,21	36,04
1	Wartości p (test Kruskal-Wallis)	<b>0,0005</b>		0,29	<b>0,03</b>
2		0,29	0,95		0,48
3		<b>0,038</b>	0,61	0,48	

Simpson-Angus co można zinterpretować ostrożnie jako brak wpływu leku na nasilenie objawów pozapiramidowych.

Średni przyrost masy ciała w ciągu całej obserwacji wyniósł około 2 kilogramy. W tabeli 4 zestawiono wyniki obserwacji przyrostów masy ciała w podgrupach wiekowych i z podziałem na płeć. W grupie osób poniżej 30 roku życia u wyższego odsetka kobiet (15,8%) niż mężczyzn (11,6%) obserwowano przyrost masy ciała powyżej 5 kilogramów (średnia różnica 4,2%, 95% przedział ufności 0,3–8,1,  $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,04$ ); spadek masy ciała lub niewielki przyrost poniżej 2 kilogramów) obserwowano w tej grupie wiekowej u istotnie wyższego odsetka mężczyzn (37,2%) niż kobiet (30,4%): średnia różnica 6,6%, 95% przedział ufności 1,5–12,  $\chi^2=5,82$ ,  $p=0,02$ . Nie obserwowano istotnych różnic ze względu na płeć w przyrostach masy ciała u osób po 30 roku życia. W grupie wiekowej powyżej 55 roku życia spadek masy ciała obserwowano istotnie częściej (15,2%) niż u osób między 18 a 30 rokiem życia (10,7%): średnia różnica 4,5%, 95% przedział ufności 0,1–8,9,  $\chi^2=4,45$ ,  $p=0,03$ .

W tej grupie najstarszych pacjentów obserwowano również numerycznie (ale nieistotnie statystycznie) niższy odsetek osób ze znacznym (powyżej 5 kilogramów) przyrostem masy ciała w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Nie zaobserwowano raportowanego uprzednio w literaturze związku między przyrostem masy ciała a stopniem poprawy klinicznej mierzonej zmianą całkowitego wyniku w skali PANSS (korelacja Pearsona 0,28;  $p=0,4$ ).

Z powyższych analiz dotyczących przyrostu masy ciała można wysnuć dwa wnioski:

1. spośród młodych pacjentów (poniżej 30 roku życia) leczonych olanzapiną bardziej narażone na znaczny przyrost masy ciała są kobiety,

2. u pacjentów powyżej 55 roku życia istotny przyrost masy ciała jest prawdopodobnie mniej istotnym problemem klinicznym niż u chorych młodych, zwłaszcza poniżej 30 roku życia.

Dodatkowej analizie poddano liczbę wszystkich zgłaszanych przez chorych objawów niepożądanych. Analiza wariancji jednoczynnikowej (*post hoc*) wykazała, że liczba nowych objawów niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów po 6–8 ty-

godniach jest zależna od wieku pacjentów; chorzy, którzy nie raportowali żadnych objawów niepożądanych byli istotnie statystycznie 'starsi' w porównaniu do pacjentów z jednym oraz trzema działaniami niepożądanymi (tabela 5). Nie obserwowano zależności między liczbą zgłaszanych objawów niepożądanych a płcią ani stosowaną dawką leku.

## DYSKUSJA

W tej pracy przedstawiono wyniki krótkoterminowego naturalistycznego badania dotyczącego chorych ze schizofrenią, leczonych w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Polsce. Badanie objęło ostatecznie (po wyłączeniach spowodowanych złamaniem protokołu) nieco ponad 5 tysięcy chorych, co sprawia że jest to jedno z największych tego typu opublikowanych badań na świecie. Wyniki badania są zachęcające. Podstawowy parametr nietolerancji leczenia (odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu objawów niepożądanych) wskazuje na bardzo dobrą ogólną tolerancję leku; odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu objawów niepożądanych wyniósł zaledwie 1,2%. Jest to wynik porównywalny lub niższy od raportowanych w innych otwartych badaniach z wykorzystaniem olanzapiny, przeprowadzonych na podobną skalę (6,7,8,13). Warto tu jednak wskazać możliwy błąd szacowania związany z udziałem producenta leku jako sponsora badania.

Komentarza wymaga obserwacja wskazująca na wiek jako czynnik modulujący liczbę objawów niepożądanych. Z danych zebranych w opisywanym badaniu wynika, że im starsi pacjenci tym mniejsze prawdopodobieństwo zgłoszenia objawów niepożądanych (tabela 5). Nie jest jasne czy oddaje to rzeczywistą mniejszą liczbę niepożądanych zdarzeń czy też tylko znany z innych badań farmakologicznych fenomen rzadszego raportowania takich zdarzeń przez pacjentów starszych. Wynik ten koresponduje dobrze z wskaźnikami raportowanymi w innym otwartym badaniu olanzapiny przeprowadzonym w Polsce i dotyczącym pacjentów w wieku podeszłym (11).

Podobnie, stopień obserwowanej poprawy jest zbliżony do wyników raportowanych w innych badaniach. Średnia obserwowana poprawa w skali PANSS wyniosła około 30%, z wyraźniejszą poprawą w podskali P (objawy pozytywne, około 39%) niż w N (objawy negatywne, około 26%). Podobne efekty leczenia raportowano zarówno w badaniach otwartych, jak i kluczowych badaniach randomizowanych

pod kontrolą placebo (2). Interesujących danych dostarczyły obserwacje dotyczące zmian masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną (tabela 4). Czynniki modulującymi zmianę masy ciała okazały się być zarówno wiek, jak i płeć chorych. Znaczne przyrosty masy ciała występowały istotnie rzadziej u pacjentów starszych, zaś wśród pacjentów najmłodszych (poniżej 30 roku życia) większe ryzyko dotyczyło kobiet. Te obserwacje mogą mieć istotne implikacje praktyczne, zwłaszcza w kontekście możliwych strategii zapobiegawczych. Ponadto, relatywnie mniejsze wzrosty masy ciała u pacjentów starszych mogą oznaczać mniejsze ryzyko powikłań metabolicznych w tej grupie chorych, zagadnienie to wymaga jednak dalszych, poprawnie zaplanowanych badań (9). Nie udało się natomiast potwierdzić raportowanego wcześniej związku między przyrostem masy ciała a efektywnością leczenia (1).

Na koniec warto wskazać na aspekty metodologiczne dotyczące prezentowanego badania wpływające na możliwe ograniczenia interpretacji wyników. Badanie przeprowadzono metodą naturalistycznej obserwacji a dane zbierane były w sposób prospektywny za pomocą jednolitej ankiety. Ze względu na ogromny zasięg badania i zaangażowanie wielu lekarzy o ograniczonym doświadczeniu w badaniach klinicznych zastosowano tylko jedno narzędzie do oceny stanu psychicznego. W możliwie najwyższym stopniu uproszczono również inne procedury związane z badaniem tak aby zapewnić jak największą liczbę rekrutowanych pacjentów. Cena za taką konstrukcję badania okazała się być wysoka: ponad 500-osobowa grupa chorych włączonych do badania niezgodnie z protokołem, których nie można było umieścić w dalszych analizach. Mimo to, ponad 5-cio tysięczna populacja badana pozwala na wykrycie nawet niewielkich efektów leczenia oraz na przeprowadzenie szeregu dodatkowych analiz niemożliwych zwykle w badaniach kontrolowanych placebo ze względu na niewystarczającą moc statystyczną. Warto także podkreślić, że do badania włączano pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i bez względu na dodatkowe diagnozy psychiatryczne (np. nadużywanie leków lub alkoholu) lub somatyczne, a jedynym kryterium była kliniczna decyzja prowadzącego lekarza. Taki sposób rekrutacji powoduje, że wyniki można ze znacznym stopniem pewności przekładać na warunki codziennej praktyki psychiatrycznej.

Badanie obserwacyjne ma oczywiście również swoje istotne ograniczenia. Diagnozy u badanych chorych były stawiane przez prowadzących lekarzy w oparciu o ich doświadczenie kliniczne i nie

wymagano w protokole przeprowadzenia standardowego wywiadu ani sprawdzania spełniania kryteriów diagnostycznych; nie jest zatem wykluczone, że niektórzy z badanych chorych cierpieli na inne niż schizofrenia zaburzenia psychotyczne (np. zaburzenia schizoafektywne, utrwalone zaburzenia urojeniowe, organiczne zaburzenia psychotyczne). Ze względu na bardzo dużą liczbę zaangażowanych w badanie lekarzy psychiatrów oraz relatywnie niewielkie doświadczenie wielu z nich w badaniach klinicznych nie ma również pewności co do precyzji w posługiwaniu się skalami badawczymi.

## WNIOSKI

Pomimo ograniczeń związanych z konstrukcją badania, wyniki przedstawionych analiz wspierają pogląd, że olanzapina jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu schizofrenii w warunkach otwartej praktyki lekarskiej. Wiek i płeć chorych mogą być pomocnymi predyktorami wystąpienia istotnego klinicznie przyrostu masy ciała i być pomocne w selekcji chorych do aktywnych strategii prewencyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ascher-Svanum H, Stensland MD, Kinon BJ, Tollefson GD. Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (6 Suppl): 110–7.
2. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 10: 7–12
3. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61 (1): 111–61.
4. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001359.
5. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 28.
6. Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Anton Saiz C, Fontova Carbonell E. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry* 2000; 61 (5): 335–343.
7. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20 (4): 293–301
8. 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): 179–87.
9. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8): 480–91.
10. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” *Lancet* 2005; 365 (9453), 82–93.
11. Rymaszewska J, Kiejna A. Skuteczność i tolerancja olanzapiny u osób starszych chorujących na schizofrenię. *Psychogeriatr Pol* 2005; 2 (1): 33–42
12. Sebastian CS, Glazer W, Buckley PF. Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Chem* 2004; 11 (3): 329–342.
13. Taylor M, Turner M, Watt L, Brown D, Martin M, Fraser K. Atypical anti-psychotics in the real world – a naturalistic comparative outcome study. *Scott Med J* 2005; 50: 102–106.

---

*Deklaracja potencjalnego konfliktu interesów: Agata Roszkowska jest pracownikiem firmy Adamed, Sp. z o.o.; Tomasz Sobów otrzymał honorarium od firmy Adamed Sp. z o.o. za opracowanie wyników badania i przygotowanie manuskryptu pracy.*

---

---

*Adres korespondencyjny:*

*Tomasz Sobów*

*Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych*

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny*

*Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*

*e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl*

---