

## Porównanie subiektywnej i obiektywnej oceny leczenia olanzapiną chorych na schizofrenię\*

### Subjective and objective evaluation of olanzapine treatment in schizophrenia

Marek J a r e m a , Sławomir Murawiec, Tomasz Taflński

Z III Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie  
Kierownik prof. dr hab. n. med. M. Jarema

#### Summary

**Aim:** The study was to evaluate objectively (by a physician) and subjectively (by the patients) the efficacy of 12-months olanzapine treatment of schizophrenic out-patients.

**Method:** Olanzapine treatment was either initiated or patients were switched from other antipsychotics to olanzapine. Patients' subjective evaluation with the use of SWN and DAI scales was compared with physicians' objective evaluation with the use of PANSS, CDS and CGI scales.

**Results:** The treatment with olanzapine caused significant improvement of schizophrenia positive, negative and affective symptoms. The use of the DAI questionnaire revealed also subjective improvement after olanzapine treatment. The decrease of schizophrenic symptoms correlated with the improvement of patients' subjective feeling of self-control, psychic functioning and somatic health. No serious adverse events were seen during the treatment. The severity of adverse events decreased during the olanzapine treatment.

**Conclusions:** Olanzapine treatment of patients suffering from schizophrenia proved

*Słowa kluczowe:* schizofrenia, olanzapina, poprawa, ocena obiektywna

*Key words:* schizophrenia, olanzapine, improvement, subjective evaluation

Ocena skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego dotyczy głównie zakresu działania leku na poszczególne objawy czy kompleksy objawów. W schizofrenii dotyczy to np. objawów pozytywnych lub objawów negatywnych. Większość opisów leków psychotropowych koncentruje się na ich wpływie właśnie na takie objawy. Czasami można spotkać się z opinią, że lek bywa chętnie przyjmowany przez chorych, że wpływa korzystnie na ich jakość życia. Te elementy oceny leczenia są dla lekarza

---

\* Praca wykonana w ramach grantu F1D-PL-0139 (Eli Lilly)

bardzo ważne, gdyż zwracają uwagę na subiektywną stronę terapii, zwykle traktowaną marginesowo i z nienależytą uwagą.

Już od początku ery neuroleptyków zwracano uwagę na doznania chorych w czasie leczenia, jednakże były to raczej wzmianki niż głęboka analiza problemu [1]. Trudno jest te informacje porównać z obecnymi badaniami, ale oznaczają one, że subiektywne aspekty leczenia farmakologicznego schizofrenii były już dawniej postrzegane, natomiast z pewnością zyskały na znaczeniu z chwilą wprowadzenia do leczenia leków przeciwpsychotycznych II generacji. Od chwili wprowadzenia ich do lecznictwa opisywano spektakularne nawet przypadki poprawy u chorych, którzy otrzymali leki z tej grupy [2, 3, 4].

Nasze zainteresowania subiektywnymi doznaniem chorych w czasie leczenia farmakologicznego schizofrenii mają już pewną tradycję [5, 6, 7] i dowodzą, że ta sfera oceny efektów leczenia jest uwarunkowana wieloma czynnikami, w tym także zależnymi od wiedzy i postaw lekarza, zasad doboru leków, wsparcia społecznego itp. Skoro więc nie można wykluczyć, że postępowanie w procesie terapii rzutuje także na subiektywne doznania chorych, należy starać się poznać oceny chorych dotyczące leczenia farmakologicznego schizofrenii.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji należą wprawdzie do jednej grupy, ale różnią się między sobą pod względem skuteczności i tolerancji [8]. Skuteczność i dobra tolerancja olanzapiny zostały już wcześniej udowodnione [9, 10, 11]. Nasze doświadczenia uczą, że olanzapina jest ponadto lekiem chętnie przyjmowanym przez pacjentów. Pierwsze refleksje związane z subiektywnymi odczuciami chorych w czasie leczenia olanzapiną [12] zachęciły nas do podjęcia próby porównania oceny działania olanzapiny dokonanej przez lekarzy oraz przez samych chorych.

### **Cel badania**

Celem badania było porównanie oceny obiektywnej z oceną subiektywną wyników długotrwałego leczenia (do 1 roku) olanzapiną chorych na schizofrenię. Celem pracy była też ocena tolerancji leczenia olanzapiną objawów schizofrenii.

### **Materiał i metoda**

Zbadano 120 chorych z rozpoznaniem schizofrenii według ICD-10, leczonych ambulatoryjnie. Zdecydowana większość chorych cierpiała na schizofrenię paranoidalną (83,3%); psychozę schizoafektywną rozpoznano u 7,5% badanych. U 2 chorych na schizofrenię postawiono rozpoznanie zespołu depresyjnego jako głównej przyczyny podjęcia leczenia (1,7%). Rozkład rozpoznań zawarto w tabeli 1.

Warunkiem włączenia do badania, oprócz wyrażenia na nie zgody, była też współpraca w przyjmowaniu leków oraz dobry stan ogólny chorego. Kryteria wyłączenia z badania stanowiły konieczność podawania więcej niż jednego leku przeciwpsychotycznego, leku przeciwdepresyjnego, stabilizującego nastrój lub leku przeciwpadaczkowego, uzależnienie od środków psychoaktywnych, istotne schorzenie somatyczne wymagające leczenia, ciąża lub okres karmienia piersią. Do badań nie włączano

Tabela 1

## Rozkład rozpoznań w badanej grupie

| Rozpoznanie (typ schizofrenii) | Liczba     | %          |
|--------------------------------|------------|------------|
| Paranooidalny                  | 100        | 83,3       |
| Katatoniczny                   | 2          | 1,7        |
| Mieszany (mieszany)            | 1          | 0,8        |
| Depresyjny w schizofrenii      | 2          | 1,7        |
| Resydualny                     | 0          | 0          |
| Psychosa schizofrenia          | 9          | 7,5        |
| <b>Razem</b>                   | <b>120</b> | <b>100</b> |

chorych lekoopornych i tych, u których uprzednio leczenie olanzapiną zakończyło się niepowodzeniem. Badanie można było przerwać w każdej chwili, jeżeli zażądał tego chory lub jego rodzina, albo jeżeli zdecydował o tym lekarz, opierając się na swojej ocenie (brak poprawy lub pogorszenie, zła tolerancja leczenia, zmiana obrazu klinicznego itp.).

Stan psychiczny badanych oceniano czterokrotnie: przy włączeniu do badania (wizyta I) oraz w czasie 3 następnych wizyt, które odbywały się po 4, 8 i 12 miesiącach (wizyty II, III i IV). W czasie wizyt oceniano nasilenie objawów schizofrenii za pomocą PANSS [13], nasilenie objawów depresyjnych za pomocą CDS [14] oraz ciężkość choroby za pomocą skali CGI [15]. Oceniano także tolerancję leczenia za pomocą skal BAS [16], SAS [17] oraz UKU [18].

Subiektywne postawy chorych wobec leczenia olanzapiną oceniano, używając skal DAI [19], Van Puttena i Maya – VPM [20] oraz SWN [21].

Pacjenci byli informowani, że otrzymają olanzapinę, względnie nowy atypowy lek przeciwpsychotyczny. Nie byli natomiast informowani o ewentualnych zaletach tego leku czy różnicach między olanzapiną a innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Zyprexę® Eli Lilly (tabletki 5 i 10 mg) podawano jeden raz dziennie w dawce od 5 do 20 mg. W czasie trwania badania nie podawano innych leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwdepresyjnych lub stabilizujących nastrój. Dozwolone było stosowanie doraźne leków ułatwiających zasypianie lub uspokajających, o ile lekarz uznał to za celowe.

Ponieważ badanie miało charakter obserwacyjny, tzn. zbierano informacje o przebiegu leczenia w warunkach naturalnych u chorych leczonych ambulatoryjnie, starano się jak najmniej ingerować w sam proces leczenia, pod warunkiem zachowania monoterapii olanzapiną. Uzyskano zgodę Komisji Bioetyki przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na prowadzenie badania.

W opracowaniu statystycznym posłużono się testem t Studenta, do oceny wartości średnich zmiennych zależnych, i testami nieparametrycznymi: Wilcoxon oraz testem korelacji rang Spearmana. Używano pakietu Statistica for Windows.

## Wyniki

### Opis badanej grupy

Wśród badanych było 57 kobiet (47,5%) i 63 mężczyzn (52,5%). Wiek badanych wahał się od 18 do 60 lat, wiek średni wynosił 32,5 roku ( $\pm 12,5$ ). Badani mieli za sobą średnio 12 lat edukacji ( $\pm 2,4$ ). Spośród 120 chorych aż 62 (51,7%) było na rencie inwalidzkiej, pracowało 19 (15,8%), uczyło się 13 (10,8%), a 26 (21,7%) pozostawało na utrzymaniu rodziny. Samotnie mieszkało 79 chorych (65,8%), a z rodziną 41 (34,2%).

Czas trwania choroby wynosił od 1 do 38 lat, czas średni  $6,1 \pm 8,1$  roku. Średnia liczba dotychczasowych hospitalizacji psychiatrycznych wynosiła 3,1 ( $\pm 4,1$ ).

Średnia liczba hospitalizacji psychiatrycznych w roku poprzedzającym włączenie do badania wynosiła 0,62 ( $\pm 0,77$ ), a po włączeniu do leczenia olanzapiną 0,13 ( $\pm 0,37$ ); różnica istotna ( $p=0,000$ ).

Przed włączeniem do badania 111 (92,5%) chorych było leczonych neuroleptykiem, a jedynie 9 (7,5%) nie otrzymywało neuroleptyku. W tabeli 2 wymieniono neuroleptyki, które chorzy przyjmowali bezpośrednio przed włączeniem do badania (część chorych brała 2 leki, stąd liczba chorych jest większa niż 111).

Tabela 2

Neuroleptyki przyjmowane przed włączeniem do badania

| Nazwa leku    | Liczba |
|---------------|--------|
| Risperidon    | 34     |
| Kwetiapina    | 3      |
| Perazyna      | 29     |
| Haloperidol   | 8      |
| Perfenasyna   | 10     |
| Zuklopentizol | 8      |
| Furfenazyne   | 2      |
| Fluencetazol  | 4      |
| Sulpiryd      | 1      |
| Lewomepromina | 5      |
| Mozapina      | 3      |

U największej liczby chorych zmieniono leczenie risperidonem lub perazyną na leczenie olanzapiną. Przed włączeniem do badania 4 (3,3%) chorych przyjmowało lek stabilizujący nastrój, 6 (5%) lek przeciwdepresyjny, a 3 (2,5%) – pochodne benzodiazepiny.

W tabeli 3 uwzględniono przyczyny zmiany leczenia na olanzapinę.

Najczęściej przyczyną zmiany stosowanego leku na olanzapinę była zła tolerancja dotychczasowego leku oraz jego nieskuteczność wobec objawów pozytywnych schizofrenii.

Tabela 3

## Przyczyny zmiany leku na olanzapinę

| Przyczyna zmiany leczenia                | Uczebna | %    |
|--|---------|------|
| Nieskuteczność wobec objawów pozytywnych | 30      | 30,1 |
| Nieskuteczność wobec objawów ujemnych    | 20      | 24,1 |
| Nieskuteczność wobec objawów tektury     | 25      | 23,1 |
| Nieskuteczność innych                    | 4       | 3,7  |
| Zła tolerancja dotychczasowego leczenia  | 42      | 38,0 |
| Brak współpracy chorego w leczeniu       | 13      | 12   |

Uwaga: u niektórych chorych podano dwie lub więcej przyczyn, stąd liczba chorych nie równa się 120.

Zła tolerancja dotyczyła przede wszystkim poprzedniego leczenia perfenazyną, haloperidolem, lewomepromazyną, zyklopentiksolem i flupentiksolem, a najmniej perazyną, kwetiapiną lub risperidonem ( $p=0,02$ ). Nieskuteczność wobec objawów pozytywnych schizofrenii dotyczyła przede wszystkim poprzedniego leczenia kwetiapiną, flupentiksolem i perazyną, a rzadziej perfenazyną i risperidonem ( $p=0,005$ ).

Po włączeniu do badania dawka olanzapiny wynosiła od 5 do 20 mg dziennie, dawka średnia 10,6 mg ( $\pm 3,9$ ). W czasie wizyty II dawka wynosiła od 5 do 20 mg, dawka średnia 10,5 mg ( $\pm 3,8$ ), w czasie wizyty III – od 5 do 25 mg, średnio 10,1 mg ( $\pm 3,3$ ), a w czasie wizyty IV od 5 do 25 mg, średnio 10,1 mg ( $\pm 3,9$ ). Różnice średnich dawek olanzapiny nie były istotne.

Okres leczenia olanzapiną wynosił od 1 do 12 miesięcy, średnio  $4,48 \pm 2,47$  miesiąca. Leczenie ukończyło 57 chorych (47,5%), a nie ukończyło 63 (52,5%), z tego 49 (40,8%) nie zgłosiło się na wizytę, 7 (5,8%) nie współpracowało w przyjmowaniu leku, 5 chorym (4,2%) odstawiono lek z powodu braku skuteczności leczenia, a 2 (1,7%) z powodu objawów niepożądanych.

## Ocena obiektywna leczenia

Nasilenie objawów schizofrenii mierzone za pomocą PANSS uległo istotnemu zmniejszeniu w czasie leczenia olanzapiną (tabela 4).

Nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych schizofrenii po leczeniu zmniejszyło się istotnie statystycznie w porównaniu ze stanem przy włączeniu do badań ( $p=0,000$ ). Istotnie statystycznie było zmniejszenie się nasilenia objawów schizofrenii (pozytywnych, negatywnych i ogólnych, oraz sumy punktów PANSS) pomiędzy pierwszą a drugą wizytą. Nasilenie objawów negatywnych malało istotnie w czasie kolejnych wizyt, natomiast nasilenie objawów pozytywnych nie różniło się istotnie pomiędzy 4 a 8 miesiącem leczenia oraz między 8 a 12 miesiącem. Nasilenie objawów ogólnych schizofrenii było nieistotnie mniejsze po 12 miesiącach leczenia wobec oceny po 8 miesiącach.

Tabela 4

Nasilenie objawów schizofrenii w czasie kolejnych wizyt  
(podano średnie wyniki w poszczególnych skalach, odchylenie standardowe oraz p)

| Zmienna         | Wizyta I       | Wizyta II<br>(po 4 mies.) | Wizyta III<br>(po 8 mies.) | Wizyta IV<br>(po 12 mies.) | p <sup>2</sup> (wiz. I:<br>wiz. IV) |
|-----------------|----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Suma PANSS      | 58,52 (18,14)  | 52,17 (14,19)             | 47,5 (15,3)                | 46,07 (13,67)              | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,0005                    | 0,286                      |                            |                                     |
| Pozytywne       | 11,10 (4,79)   | 9,74 (3,67)               | 9,44 (3,94)                | 8,98 (3,41)                | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,204                     | 0,064                      |                            |                                     |
| Negatywne       | 18,11 (6,47)   | 16,64 (5,89)              | 15,52 (5,81)               | 12,78 (7,51)               | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,002                     | 0,002                      |                            |                                     |
| Ogólne          | 29,3 (9,19)    | 24,79 (7,36)              | 22,3 (7,75)                | 21,03 (8,59)               | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,000                     | 0,156                      |                            |                                     |
| Depresja (C-DS) | 2,62 (3,48)    | 0,77 (1,72)               | 0,36 (1,38)                | 0,55 (1,9)                 | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,01                      | 0,062                      |                            |                                     |
| CGI             | 2,97 (1,05)    | 2,52 (1,06)               | 2,52 (1,04)                | 2,24 (1,09)                | 0,003                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,000          | 0,975                     | 0,023                      |                            |                                     |
| Indeks PANSS    | -6,185 (6,117) | -4,533 (5,658)            | -3,192 (5,043)             | -2,767 (4,43)              | 0,000                               |
| p <sup>2</sup>  | 0,002          | 0,000                     | 0,28                       |                            |                                     |

Indeks PANSS będący wyrazem poprawy objawów schizofrenii mierzonych za pomocą PANSS (różnica między nasileniem objawów pozytywnych a objawów negatywnych) wykazywał istotnie niższe wartości po 4 i 8 miesiącach leczenia w porównaniu z początkiem leczenia.

Nasilenie objawów depresyjnych mierzone za pomocą skali Calgary uległo istotnemu zmniejszeniu w czasie leczenia olanzapiną, przy czym różnice nasilenia objawów depresyjnych były istotne między początkiem leczenia, stanem po 4 i po 8 miesiącach leczenia. Ocena ciężkości choroby w skali CGI uległa poprawie po 4 i 8 miesiącach leczenia (p=0,023).

### Ocena subiektywna leczenia

W tabeli 5 przedstawiono subiektywną ocenę leczenia dokonaną przez chorych za pomocą skal DAI oraz VPM.

Subiektywna ocena leczenia olanzapiną dokonana za pomocą skali DAI ulegała systematycznej poprawie w czasie leczenia. Poprawa ta była istotna już od 4 miesiąca leczenia olanzapiną. Subiektywna ocena leczenia według SWN nie różniła się istotnie w czasie leczenia olanzapiną. Nie stwierdzono też istotnych różnic w poszczególnych podskalach SWN (podskala: „regulacja emocji”, „samokontrola”, „funkcjonowanie psychiczne”, „integracja społeczna” i „funkcjonowanie somatyczne”) w czasie leczenia.

Stwierdzono istotną ujemną korelację między nasileniem objawów schizofrenii,

Tabela 5

Subiektywna ocena leczenia  
(podano średnie wyniki w poszczególnych skalach, odchylenie standardowe oraz p)

| Zmienna                       | Użyty I        | Użyty II<br>(po 4 mies.) | Użyty III<br>(po 8 mies.) | Użyty IV<br>(po 12 mies.) | F (wzr. I:<br>wzr. IV) |
|-------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Skala DAI                     | 17,12 (3,12)   | 17,6 (2,58)              | 17,03 (14,0)              | 18,52 (15,0)              | 0,000                  |
| p                             |                | 0,522                    | 0,034                     | 0,000                     |                        |
| Skala VPM                     | 25,08 (14,33)  | 27,53 (11,63)            | 28,65 (8,99)              | 28,41 (10,09)             | 0,057                  |
| p                             |                | 0,056                    | 0,197                     | 0,751                     |                        |
| Skala SWN                     | 144,59 (52,65) | 161,71 (25,51)           | 165,02 (20,45)            | 164,51 (21,99)            | 0,760                  |
| p                             |                | 0,65                     | 0,144                     | 0,258                     |                        |
| SWN Nemoje                    | 30,69 (11,34)  | 33,85 (5,35)             | 34,32 (4,95)              | 34,39 (4,93)              | 0,838                  |
| p                             |                | 0,587                    | 0,326                     | 0,356                     |                        |
| SWN Kontrola                  | 23,42 (8,71)   | 26,82 (4,79)             | 27,19 (4,53)              | 25,29 (7,90)              | 0,126                  |
| p                             |                | 0,287                    | 0,853                     | 0,061                     |                        |
| SWN Funkcjonowanie psychiczne | 28,22 (11,73)  | 31,02 (7,21)             | 30,8 (7,84)               | 30,84 (8,07)              | 0,588                  |
| p                             |                | 0,118                    | 0,677                     | 0,478                     |                        |
| SWN Integracja społeczna      | 31,07 (11,79)  | 35,07 (7,11)             | 36,61 (5,7)               | 36,51 (5,47)              | 0,760                  |
| p                             |                | 0,766                    | 0,109                     | 0,157                     |                        |
| SWN Funkcjonowanie somatyczne | 28,32 (10,53)  | 31,61 (5,14)             | 32,22 (4,19)              | 32,25 (4,9)               | 0,256                  |
| p                             |                | 0,396                    | 0,06                      | 0,434                     |                        |

mierzonych za pomocą PANSS, a subiektywną oceną leczenia według SWN po 4 miesiącach leczenia ( $r = -0,291$ ;  $p = 0,045$ ), po 8 ( $r = -0,323$ ;  $p = 0,025$ ) oraz po 12 miesiącach ( $r = -0,412$ ;  $p = 0,004$ ). Takiej korelacji nie stwierdzono, jeżeli subiektywna ocena leczenia dokonywana była przez chorych za pomocą skal DAI lub VPM – tabela 6.

Ze względu na stwierdzone zależności między nasileniem objawów schizofrenii, w skali PANSS, a subiektywną oceną leczenia, w skali SWN, zbadano także zależność z podskalami SWN. Nie stwierdzono istotnej korelacji między nasileniem objawów schizofrenii a podskalami SWN „regulacja emocji” oraz „integracja społeczna”. Natomiast w czasie leczenia stwierdzono istotne ujemne korelacje między podskala SWN „samokontrola” a nasileniem schizofrenii (odpowiednio  $r = -0,315$ ,  $p = 0,029$ ;  $r = -0,334$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = -0,332$ ,  $p = 0,021$  oraz  $r = 0,439$ ,  $p = 0,002$ ). Stwierdzono istotną ujemną korelację między podskala SWN „funkcjonowanie psychiczne” a nasileniem objawów schizofrenii po 4, 8 i 12 miesiącach leczenia olanzapiną (odpowiednio  $r = -0,287$ ,  $p = 0,046$ ;  $r = -0,306$ ,  $p = 0,034$ ;  $r = -0,417$ ,  $p = 0,003$ ). Stwierdzono też istotną

ujemną korelację między podskalą SWN „funkcjonowanie somatyczne” a nasileniem schizofrenii po 12 miesiącach leczenia ( $r = -0,360$ ,  $p = 0,012$ ) – tabela 7.

### Ocena tolerancji leczenia

Tabela 6

Korelacje nasilenia objawów schizofrenii oraz subiektywnej oceny leczenia (podano wartość współczynnika korelacji  $r$  oraz  $p$ )

| Zmienna        | DAI wizyta I    | DAI wizyta II<br>(po 4 mies.) | DAI wizyta III<br>(po 8 mies.) | DAI wizyta IV<br>(po 12 mies.) |
|----------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| PAHS Swież I   | -0,09 (0,507)   |                               |                                |                                |
| PAHS Swież II  |                 | -0,128 (0,384)                |                                |                                |
| PAHS Swież III |                 |                               | -0,147 (0,319)                 |                                |
| PAHS Swież IV  |                 |                               |                                | -0,039 (0,791)                 |
| Zmienna        | VPNUC wizyta I  | VPNUC wizyta II               | VPNUC wizyta III               | VPNUC wizyta IV                |
| PAHS Swież I   | -0,0190 (0,195) |                               |                                |                                |
| PAHS Swież II  |                 | -0,167 (0,257)                |                                |                                |
| PAHS Swież III |                 |                               | -0,137 (0,477)                 |                                |
| PAHS Swież IV  |                 |                               |                                | -0,213 (0,147)                 |
| Zmienna        | STJNUC wizyta I | STJNUC wizyta II              | STJNUC wizyta III              | STJNUC wizyta IV               |
| PAHS Swież I   | -0,291 (0,045)  |                               |                                |                                |
| PAHS Swież II  |                 | -0,274 (0,059)                |                                |                                |
| PAHS Swież III |                 |                               | -0,323 (0,025)                 |                                |
| PAHS Swież IV  |                 |                               |                                | -0,412 (0,004)                 |

Tabela 7

Korelacje nasilenia objawów schizofrenii oraz podskal w subiektywnej ocenie leczenia (podano wartość współczynnika korelacji  $r$  oraz  $p$ )

| Zmienna                        | DAI wizyta I   | DAI wizyta II<br>(po 4 mies.) | DAI wizyta III<br>(po 8 mies.) | DAI wizyta IV<br>(po 12 mies.) |
|--------------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Regulacja emocji<br>Wizyta I   | -0,156 (0,268) |                               |                                |                                |
| Regulacja emocji<br>Wizyta II  |                | -0,125 (0,395)                |                                |                                |
| Regulacja emocji<br>Wizyta III |                |                               | -0,255 (0,06)                  |                                |
| Regulacja emocji<br>Wizyta IV  |                |                               |                                | -0,268 (0,066)                 |
| Samokontrola<br>Wizyta I       | -0,315 (0,029) |                               |                                |                                |
| Samokontrola<br>Wizyta II      |                | -0,334 (0,02)                 |                                |                                |



|                                      |                |                |                |                |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Samokontrola Użycia III              |                |                | -0,332 (0,021) |                |
| Samokontrola Użycia IV               |                |                |                | -0,439 (0,002) |
| Funkcjonowanie psychiczne Użycia I   | -0,168 (0,254) |                |                |                |
| Funkcjonowanie psychiczne Użycia II  |                | -0,287 (0,046) |                |                |
| Funkcjonowanie psychiczne Użycia III |                |                | -0,306 (0,034) |                |
| Funkcjonowanie psychiczne Użycia IV  |                |                |                | -0,417 (0,003) |
| Integracja społeczna Użycia I        | -0,256 (0,079) |                |                |                |
| Integracja społeczna Użycia II       |                | -0,185 (0,208) |                |                |
| Integracja społeczna Użycia III      |                |                | -0,123 (0,405) |                |
| Integracja społeczna Użycia IV       |                |                |                | -0,152 (0,303) |
| Funkcjonowanie somatyczne Użycia I   | -0,229 (0,117) |                |                |                |
| Funkcjonowanie somatyczne Użycia II  |                | -0,189 (0,345) |                |                |
| Funkcjonowanie somatyczne Użycia III |                |                | -0,222 (0,129) |                |
| Funkcjonowanie somatyczne Użycia IV  |                |                |                | -0,360 (0,012) |

W trakcie leczenia olanzapiną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w nasileniu neurologicznych objawów niepożądanych, ocenianych na podstawie BAS i SAS (tabela 8). Wyjątek stanowiło nasilenie aktyzji mierzone za pomocą BAS, które istotnie zmniejszyło się po 4 miesiącach leczenia ( $p=0,043$ ).

Nasilenie objawów niepożądanych mierzone za pomocą skali UKU istotnie malało w czasie leczenia olanzapiną; średnie różnice nasilenia objawów niepożądanych były

Ocena nasilenia objawów niepożądanych

| Skala           | Wizyta I    | Wizyta II<br>(po 4 mies.) | Wizyta III<br>(po 8 mies.) | Wizyta IV<br>(po 12 mies.) |
|-----------------|-------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ES              | 0,25 (0,28) | 0,12 (0,20)               | 0,28 (1,13)                | 0,31 (1,13)                |
| p               | 0,043       | 0,903                     | 0,023                      |                            |
| Wilc IWilc IVp= | 0,321       |                           |                            |                            |
| ESRS            | 0,04 (0,27) | 0,00 (0,33)               | 0,07 (0,30)                | 0,00 (0,30)                |
| p               | 0,728       | 0,953                     | 0,000                      |                            |
| Wilc IWilc IVp= | 0,700       |                           |                            |                            |
| LKU             | 2,50 (2,00) | 1,30 (2,55)               | 1,0 (2,25)                 | 0,27 (2,23)                |
| p               | 0,000       | 0,000                     | 0,046                      |                            |
| Wilc IWilc IVp= | 0,000       |                           |                            |                            |

istotnie mniejsze w czasie kolejnych wizyt (odpowiednio  $p = 0,000$  dla wizyt I i II oraz  $p = 0,046$  dla różnicy między wizytą II a III).

Ponieważ SAS pozwala także na ocenę nasilenia objawów pozapiramidowych w podskalach „parkinsonizm”, „dyskinezy”, „akatyzyja” oraz na ocenę fazy parkinsonizmu, mierzono także i te parametry. Różnice wartości średnich tych podskal w czasie leczenia olanzapiną nie były istotne statystycznie.

W czasie całego leczenia nie zanotowano poważnych objawów niepożądanych, które zmuszałyby lekarza do zmiany leku na inny bądź też do hospitalizacji chorego. Ponieważ badanie dotyczyło chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych, nie prowadzono systematycznej oceny masy ich ciała.

### Dyskusja

Omawiane badania obejmowały stosunkowo długi okres leczenia (do 12 miesięcy), pozwalają więc na odniesienie się do skuteczności i tolerancji olanzapiny w stosunkowo długim czasie. Obserwacja w warunkach naturalnych pozwala stwierdzić, że leczenie olanzapiną chorych na schizofrenię potwierdziło dobrą skuteczność oraz tolerancję leku, o czym donoszono wcześniej [9, 10, 11]. Wprawdzie stosunkowo znaczna liczba chorych nie ukończyła 12-miesięcznego okresu obserwacji, ale wynikało to przede wszystkim z przyczyn natury technicznej; większość badanych mieszka poza Warszawą i dojazd na kolejne badanie sprawiał im zbyt dużą trudność oraz wiązał się z kosztami, których chorzy nie byli w stanie ponieść. Niemniej, spora liczba badanych ukończyła roczny okres leczenia, a analiza grupy osób włączonych do programu oparta na zasadzie ostatniej obserwacji (tzw. *last observation carried forward*, *LOCF*) pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków. Interesujące jest, że nasilenie objawów negatywnych (ale nie pozytywnych) schizofrenii malało istotnie w czasie kolejnych wizyt, co dowodzi korzystnego wpływu olanzapiny na te, uważane za trudne do leczenia, objawy. Potwierdza to atypowy charakter leku, jakim jest olanzapina. W obszernym

badaniu randomizowanym 339 chorych [10] olanzapina okazała się skuteczna na objawy negatywne schizofrenii.

Subiektywna ocena leczenia olanzapiną ulegała systematycznej poprawie w czasie trwania prezentowanego badania. Garcia-Cabeza i wsp. [22] obserwowali po 3 miesiącach leczenia wyższe wartości skali DAI (tej samej, którą też zastosowaliśmy obecnie) u chorych leczonych olanzapiną niż u leczonych risperidonem lub haloperidolem. Oznacza to, że postawy chorych otrzymujących olanzapinę wobec leczenia były lepsze niż wobec leczenia innymi lekami. Z tymi lepszymi postawami szła w parze lepsza współpraca chorych przy leczeniu olanzapiną w badaniu tych autorów.

Porównanie obiektywnej (lekarskiej) oraz subiektywnej (chorych) oceny leczenia olanzapiną pozwoliło na stwierdzenie, że wraz ze zmniejszaniem się nasilenia objawów schizofrenii w ocenie skalowanej, dokonywanej przez lekarza, wzrastała ocena samokontroli oraz funkcjonowania psychicznego chorych. Oznacza to, że leczenie olanzapiną powodowało nie tylko zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii, ale równocześnie to, że chorzy mieli poczucie, iż odzyskują kontrolę nad swoją psychiką. Jest to bardzo ważny element, pozwalający na wgląd w proces zdrowienia chorych na schizofrenię. Jak wiadomo, jednym z przejawów schizofrenii jest utrata kontroli nad swoją psychiką (za taką można uznać przejawy tzw. automatyzmu psychicznego, występujące w schizofrenii), brak możliwości zapanowania nad tym, co się dzieje z powodu choroby, a także świadomość, że zachowanie chorego, będące często rażąco sprzeczne z obowiązującymi normami, nie jest już od niego zależne. Tak więc uzyskiwanie kontroli nad swoją psychiką należy uznać za niezwykle ważny przejaw poprawy funkcjonowania psychicznego.

Skoro chorzy tak odczuwają oddziaływanie olanzapiny, można zaryzykować twierdzenie, iż wpływ jej wykracza daleko poza kryteria działania neuroleptyku, jakie zwykle się stosować w klinicznej ocenie skuteczności leczenia, czyli poza zmniejszanie nasilenia objawów schizofrenii pozytywnych, negatywnych czy afektywnych. Według Stahla [4] atypowe leki przeciwpsychotyczne mają swój unikalny mechanizm działania, a doświadczenia uzyskane przy stosowaniu klozapiny (która spełnia kryteria atypowości) wskazują, że leki te mają korzystny wpływ na te spośród objawów psychotycznych, na które leki klasyczne są mało skuteczne. Poza tym, leczenie lekami atypowymi zatrzymuje „staczanie się po równi pochyłej” w zakresie funkcjonowania społecznego. Wobec tego, kolejnym uzasadnieniem dla stosowania leków atypowych, do jakich zalicza się olanzapina, jest uzyskiwanie dobrego samopoczucia w czasie leczenia i współpracy chorego w przyjmowaniu leków, które to czynniki są pochodnymi dobrych subiektywnych ocen leczenia.

W jednej z wcześniejszych prac badaliśmy zależność między subiektywną oceną jakości życia a nasileniem objawów depresyjnych w schizofrenii [23]. W niniejszym opracowaniu nie ocenialiśmy jakości życia, a postawy chorych wobec leczenia jednym lekiem antypsychotycznym, ale nie stwierdziliśmy zależności między tą subiektywną oceną a nasileniem objawów depresyjnych w schizofrenii.

Hipoteza, że subiektywne oceny leczenia mogą wiązać się z obecnością przykrych objawów niepożądanego działania leku, nie znalazła potwierdzenia w omawianym



·æëíçé. N' cílnñü d'ñái=íüö ñçëdñiëià öëliürfërnü à ñl=ííçl éí=ííç' íëříçl'd'ñië.

Áüáüü: Èřé d'dč íöííçl íáúíçñçáié, ñřé č nóáúíçñçáié éí=ííçl íëříçl'd'çíë áíëüíüö řçíödlíçlé áüëí ýöóíçñçáiüë.

### Vergleich der subjektiven und objektiven Beurteilung der Behandlung mit Olanzapin bei Schizophrenkranken

#### Zusammenfassung

**Ziel:** Es wurde eine objektive (Arzt) und subjektive (Kranker) Wirksamkeit der Behandlung mit Olanzapin bei 120 Kranken beurteilt, die ambulant an Schizophrenie 12 Monate lang behandelt wurden.

**Methode:** Bei den nicht behandelten Kranken wurde mit der Behandlung mit Olanzapin begonnen und bei den bisher behandelten Kranken wurde das Medikament auf Olanzapin geändert. Die objektive Beurteilung der Behandlungseffekte durch den Arzt mit Hilfe der PANSS, Calgary und CGI Skalen wurde mit der subjektiven Beurteilung der Kranken mit Hilfe der SWN und DAI Skalen verglichen.

**Ergebnisse:** Die Behandlung mit Olanzapin war mit einer signifikanten Besserung der Schizophreniesymptome verbunden: positiver, negativer, allgemeiner und depressiver. Während der Behandlung wurde eine signifikante Besserung der subjektiven Empfindungen der Kranken gegenüber der Behandlung festgestellt, die mit der DAI Skala gemessen wurde. Je mehr die Intensität der Schizophreniesymptome während der Behandlung mit Olanzapin sank, desto besser beurteilten die Kranken ihre Selbstkontrolle, psychische Funktionsweise und somatische Gesundheit. Während der Behandlung wurden keine ernstesten unerwünschten Nebenwirkungen bemerkt. Die Intensität der unerwünschten Symptome sank während der Behandlung mit Olanzapin.

**Schlussfolgerungen:** Sowohl in der subjektiven als auch in der objektiven Beurteilung zeigte sich die Behandlung mit Olanzapin der Schizophrenkranken als nützlich.

### La comparaison de l'estimation objective et subjective de la thérapie de l'olanzapine dans la schizophrénie

#### Résumé

**Objectif:** Estimer d'une manière objective (médecin) et subjective (malade) l'efficacité de la thérapie de l'olanzapine durant 12 mois des patients traités dans les centres ambulatoires.

**Méthode:** On traite de l'olanzapine les patients qui débutent, chez les patients continuant leur thérapie on remplace leurs médicaments par l'olanzapine. On analyse les effets objectifs de cette thérapie en utilisant les échelles PANSS, Calgary, CGI (médecin) et les effets subjectifs (patient) – à l'aide des échelles SWN et DAI.

**Résultats:** La thérapie de l'olanzapine apporte l'amélioration importante des symptômes: positifs, négatifs, généraux, dépressifs. On constate aussi l'amélioration subjective des sentiments des patients mesurée par DAI. La diminution d'intensité des symptômes de schizophrénie se lie avec la meilleure estimation des patients de leur auto-contrôle et de leur fonctionnement psychique et la santé somatique. Durant cette thérapie on ne note pas d'effets défavorables. L'intensité des symptômes négatifs diminue aussi durant la thérapie de l'olanzapine.

**Conclusion:** La thérapie de l'olanzapine est efficace du point de vue objectif et subjectif.

#### Piśmiennictwo

1. Murawiec S. *Subiektywne aspekty farmakoterapii schizofrenii w okresie wprowadzania chlorpromazyny do praktyki psychiatrycznej w Polsce – przegląd piśmiennictwa.* Psychiatr. Pol.

- 2003; 37: 657–667.
2. Lindstrom LH. *Long-term clinical and social outcome studiem In schizophrenia In relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs*. Acta Psychiatr. Scand. 1994; 89: supl. 380: 74–76.
  3. Murawiec S. *Neuroleptyki, atypowe leki antypsychotyczne i „przebudzenie”*. Psychiatr. Pol. 2000; 34: 741–750.
  4. Stahl SM. *„Awakening“ from schizophrenia: intramolecular polypharmacy and the atypical antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58, 381–382.
  5. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szaniawska A, Koniecznyńska Z. *Subiektywna ocena farmakoterapii i jakości życia w schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2000; 9: 137–148.
  6. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szaniawska A, Koniecznyńska Z. *Subiektywna i obiektywna ocena leczenia schizofrenii lekami klasycznymi i atypowymi*. Psychiatr. Pol. 2001; 35: 5–19.
  7. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szaniawska A, Koniecznyńska Z. *Subjective and objective evaluation of pharmacology in chronic schizophrenia*. New Trends Exp. Clin. Psychiatr. 2001; 17: 59–67.
  8. Jarema M, Rybakowski J, Landowski J. *Leki antypsychotyczne drugiej generacji, podobieństwa i różnice*. Psychiatr. Pol. 2003; 37: 7–28.
  9. Kostowski W, Jarema M, red. *Olanzapina, lek przeciwpsychotyczny nowej generacji*. Bibl. Psychiatrii Pol. Kraków; 1998.
  10. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, Tollefson GD. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J. Clin. Psychiatry 1997; 17: 407–418.
  11. Jarema M, Olajossy M, Chrzanowski W, Araszkiwicz A, Landowski J, Rybakowski J, Bilikiewicz A, Bomba J, Dębowska G. *Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia olanzapiną w porównaniu z perfenazyną chorych na schizofrenię. Wyniki 18-tygodniowego badania wielośrodkowego w warunkach podwójnie ślepej próby*. Psychiatr. Pol. 2003; 37: 641–655.
  12. Murawiec S. *Subiektywne aspekty leczenia przeciwpsychotycznego w trakcie krótko- i długoterminowej farmakoterapii schizofrenii*. W: Jarema M, red. *Leczenie farmakologiczne schizofrenii, czynniki biologiczne oraz subiektywne*. Bibl. Psychiatrii Pol. Kraków; 1999, s. 65–80.
  13. Kay S, Fishbein A, Opler L. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schiz. Bull. 1987; 13: 261–277.
  14. Addington D, Addington J, Matiacka-Tyndale E. *Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale*. Brit. J. Psychiatry 1993; 163, supl. 22: 39–44.
  15. Guy CGI, Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, revised*. US Department of Health, Education and Welfare. Rockville, MD: NIMH; 1976.
  16. Barnes TR. *A rating-scale for drug-induced akathisia*. Brit. J. Psychiatry 1989; 154: 672–676.
  17. Simpson GM, Angus JWS. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. Acta Psychiatr. Scand. 1970, sup. 212: 11–19.
  18. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. *The UKU side effect rating scale*. Acta Psychiatr. Scand. 1987; 76, supl. 334.
  19. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. *A self-report scale predictive of neuroleptic compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity*. Psychoz. Med. 1983; 13: 177–183.
  20. Van Putten T, May PRA. *Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy*. Arch. Gen. Psychiatry 1978; 356: 187–190.
  21. Naber D, Walter A, Kircher T. *Subjective effects of neuroleptics predict compliance*. W: Gaebel W, Awad AG, red. *Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia. Concepts and methods*. Heidelberg: Springer; 1994, s. 111–122.
  22. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA, Edgeli ET, Gavart S, Gonzalez de Chavez M, EFESO Study Group. *Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia*. A

*naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study)*. Abstrakt, Kongres AEP, Praga, 28.10.–1.11.2000.

23. Jarema M, Koniecznyńska Z, Cikowska G. *Próba ustalenia zależności między oceną subiektywną jakości życia a obecnością i nasileniem objawów depresji u chorych na schizofrenię*. *Lęk i Depr.* 2000; 5: 68–76.
24. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. *Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life*. *Schiz. Res.* 2000; 43: 135–145.
25. Szafrąński T, Waszkiewicz-Białek E, Unicka A. *Subiektywne nastawienie do farmakoterapii a objawy uboczne i efekty terapeutyczne działania leków u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii*. W: Jarema M, red. *Leczenie farmakologiczne schizofrenii, czynniki biologiczne oraz subiektywne*. *Bibl. Psychiatrii Pol.* Kraków; 1999, s. 81–92.

Otrzymano: 19.02.2004

Zrecenzowano: 29.03.2004

Przyjęto do druku: 24.05.2004

Adres: Marek Jarema  
III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

