tom 6, nr 1, 1–8
© Copyright 2009 Via Medica
ISSN 1732–9841

Bartosz Łoza, Paweł Bednarski, Joanna Grzesiewska, Maja Polikowska, Anna Mosiołek, Iwona Patejuk-Mazurek, Rafał Wójcik
Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Tworkowski

Wpływ długoterminowego, 12-miesięcznego leczenia olanzapiną na poziom funkcjonowania psychospołecznego chorych na schizofrenię

Long-term, 12-month impact of olanzapine treatment on psychosocial functioning of schizophrenic patients

Abstract

Introduction. *Long-term, 12-month effects of olanzapine treatment were evaluated in a sample of 1053 schizophrenic patients.*

Material and methods. *A repeated-measure, naturalistic, prospective design was used. Data were collected at baseline and at three-month follow-ups. Patients were switched from various antipsychotics because of insufficient response and/or marked intolerance. Several psychosocial functioning dimensions were evaluated based on Clinical Global Impression scale.*

Results. *After 12 months, significant improvement in psychosocial functioning was found. Similar patterns of improvements in family relationships, occupational engagement, and other distorted social domains were established.*

Conclusions. *Long-term olanzapine treatment appeared to be effective method for psychosocial intervention among patients with schizophrenia.* ***Psychiatry 2009; 6, 1: 1–8***

key words: *schizophrenia, olanzapine, antipsychotic switch, long-term treatment, psychosocial dimension*

Wstęp

Wprowadzenie nowych, tak zwanych atypowych neuroleptyków, spowodowało zmianę z klasycznych celów terapii schizofrenii, czyli redukcji zaburzeń wytwórczych (objawów pozytywnych, urojeń, halucynacji), na rzecz realizacji celów społecznych terapii. Istotniejszym stało się podwyższenie całkowitego poziomu funkcjonowania chorego niż redukcja liczby abstrakcyjnych „punktów" — wyników skal klinicznych. Ponadto, rezultaty tradycyjnych narzędzi pomiaru efektywności klinicznej (skal, inwentarzy, kwestionariuszy, itp.) budzą wątpliwości metodologiczne, co do swojej trafności i możliwości klinicznej interpretacji (np. w odniesieniu do pomiaru jakości życia pacjentów). Ta zmiana poglądów w bieżącej dekadzie zbiegła się z kryzysem typowych badań przedrejestracyjnych neuroleptyków, do których włączane są tylko wyselekcjonowane grupy chorych, nieodpowiadające cechom globalnych populacji. Ponadto, badania przedrejestra-

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii WUM
Szpital Tworkowski
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
tel.: (0 22) 758 60 05, faks: (0 22) 758 75 50
e-mail: bartosz.loza@wp.pl

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna pacjentów na początku próby
Table 1. *Initial demographic and epidemiological characteristics of patients*

	n	Wizyta 1 Średnia	SD
Wiek (lata)	1053	42,44	13,73
Długość choroby (miesiące)	1053	126,88	113,62
Hospitalizacje	1053	3,22	4,34
Długość wcześniejszego leczenia (miesiące)	1053	13,64	26,37

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

cyjne z reguły trwają krótko, kilka tygodni, koncentrując się właśnie na redukcji objawów wytwórczych, a tym samym nie mogą odzwierciedlać efektów leczenia długoterminowego, a więc tego, z którym spotykamy się w realnych warunkach.

Wyrazem ewolucji koncepcji celów leczenia antypsychotycznego stały się następujące postulaty dotyczące metodologii badań:

— podwyższenie rangi prospektywnych, naturalistycznych badań obserwacyjnych;
— uwzględnienie w większym stopniu narzędzi pomiarowych ukierunkowanych na sferę funkcjonowania życia społecznego pacjentów (rodzina, relacje z przyjaciółmi, rozrywki, praca, szkoła, itp.);
— zwiększenie długotrwałości badań, co wiąże się między innymi z chęcią ujawnienia efektów prospołecznych leczenia;
— zwiększenie liczebności badań dla osiągnięcia odpowiedniej siły statystycznej;
— łączenie w pomiarze oceny skuteczności i tolerancji lęku;
— pierwszoplanowe uwzględnianie wskaźnika utrzymania się w badaniu (analiza przetrwania), przy założeniu, że rezygnacje z leczenia z dowolnych przyczyn sumują wszystkie specyficzne i niespecyficzne efekty terapii.

Z takich przesłanek wyrastały założenia prezentowanego badania. Ocenie miały podlegać zarówno systematyczne, kwartalne efekty, związane między innymi ze zmianą dotychczasowego wzorca terapii, ale przede wszystkim rezultaty prospektywnej, 12-miesięcznej próby leczenia olanzapiną chorych na schizofrenię w zakresie ich funkcjonowania psychospołecznego.

Materiał i metody

Uczestnikami badania byli pełnoletni pacjenci leczeni środkami przeciwpsychotycznymi z powodu schizofrenii, rozpoznanej na podstawie kryteriów klasyfikacji międzynarodowej ICD-10 (F20.xx) [1]. Do badania zakwalifikowano 1053 chorych, co było zgodne ze statystycznym założeniem osiągnięcia co najmniej 1000-osobowej próby. Rekrutacja trwała 12 miesięcy, obejmując chorych korzystających z pomocy zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i tych z oddziałów szpitalnych ze wszystkich regionów Polski. W tabeli 1 przedstawiono wyjściowe cechy demograficzne i epidemiologiczne grupy. Decyzja o zmianie leczenia na olanzapinę oparta była na stwierdzeniu przez klinicystę:

— niezadowalającej dotychczasowej poprawy i/lub
— wystąpieniu znaczących działań niepożądanych dotychczasowego leczenia.

Stosowanie olanzapiny gwarantowało, na podstawie współczesnych badań i długoterminowych celów leczenia, z założenia najdłuższe wskaźniki kontynuacji [2] i największą zgodność z preferencjami psychiatrów w badaniach z wymianą leków [3].

W tabeli 2 przedstawiono udział (w liczbach bezwzględnych i procentowo) neuroleptyków zamienianych na olanzapinę. Prezentowane wyniki oparto na danych statystycznych ogólnopolskiego badania epidemiologicznego Psych-Epi-1, zrealizowanego w ramach grantu firmy ADAMED (zgłoszenie do Centralnego Rejestru Badań Klinicznych z dnia 01.03.2005).

Dawkowanie olanzapiny pozostawało uzależnione od indywidualnych potrzeb (zalecane 5–20 mg/d.) i średnio wynosiło 13,96 mg/d. (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 6,70 mg/d.) w całym okresie próby. W podgrupie pacjentów przyjętych do szpitala (16,5%), pierwsza hospitalizacja była reprezentowana najczęściej (modalna 19,5%), chociaż większość chorych przebywała w szpitalu wielokrotnie, nawet 49 razy; 68,7% wyjściowej populacji pozostawało bez stałej pracy. Wiek kobiet był niższy (nieistotnie) od mężczyzn (39,1 $\pm$ 12,9 *vs.* 44,4 $\pm$ 13,9). Poziom wykształcenia w badanej grupie nie odbiegał w znaczący sposób od populacji ogólnopolskiej. Proporcja mężczyzn i kobiet wynosiła: 51,66% *vs.* 48,34%.

Tabela 2. Pierwotny profil neuroleptyków w grupie
***Table 2.** Antipsychotics at the beginning of the trial (switched into olanzapine)*

	n	Odsetek
Perazyna	307	29,1%
Sulpiryd	116	11,0%
Haloperidol	112	10,7%
Tiorydazyna	90	8,6%
Risperidon	72	6,8%
Lewomepromazyna	68	6,4%
Chloropromazyna	61	5,8%
Pozostałe neuroleptyki	227	21,5%

Przedmiotem analizy było 7 kategorii funkcjonowania społecznego:

1. Utrzymywanie poprawnych relacji z rodziną.
2. Wypełnianie obowiązków rodzinnych (np. rodzicielskich, opiekuńczych).
3. Wypełnianie obowiązków domowych (sprzątanie, zakupy, przygotowanie posiłków, obsługa urządzeń domowych).
4. Rozwój aktywności pozadomowych, wychodzenie z domu.
5. Rozwój relacji ze znajomymi i przyjaciółmi.
6. Rozwój zainteresowań pozazawodowych (prasa, książki, radio, TV, hobby).
7. Zaangażowanie w pracę zawodową.

W celu oceny ilościowej zmian funkcjonowania psychospołecznego oraz określenia ich kierunku (poprawy lub pogorszenia), wykorzystano skalę *Clinical Global Improvement* (CGI) [4], w której wzrost punktacji lub jej spadek w odniesieniu do punktu środkowego na skali obrazowały odpowiednio poprawę lub pogorszenie funkcjonowania psychospołecznego. W badaniu użyto serii skal w formie graficznej, czyli typu Likerta, z możliwością dokonywania pomiarów w sposób niemal płynny, „suwakowy", opisując ilościową efektywność leczenia na osi OY i zmienność w czasie na osi OX.

Ogółem w ciągu 12 miesięcy przeprowadzono 5 obserwacji: wstępną, a następnie po 3, 6, 9 i po 12 miesiącach.

Na siedmiu wykresach, obrazujących wpływ 12-miesięcznego leczenia olanzapiną, zaprezentowano skumulowane (procentowe) wyniki CGI w zależności od kierunku zmian, czyli łącząc wszystkie wyniki pozytywne („poprawa": +1 — minimalna, +2 — znacząca, +3 — skrajnie duża), negatywne („pogorszenie": –1 — minimalne, –2 — znaczące, –3 — skrajnie duże) oraz wyniki neutralne leczenia („brak zmiany").

Wyniki

We wszystkich siedmiu wymiarach funkcjonowania psychospołecznego, biorąc pod uwagę wszystkie kwartalne pomiary w porównaniu z wyjściowymi, pierwszymi pomiarami, 12-miesięczne leczenie olanzapiną doprowadziło do istotnych, korzystnych zmian w charakterystyce aktywności pacjentów (χ^2; $p < 0{,}001$). Efekt był statystycznie niezależny od cech demograficznych, epidemiologicznych i typu wcześniejszego leczenia.

Utrzymywanie poprawnych relacji z rodziną

Na rycinie 1 przedstawiono stan relacji pacjenta z rodziną (liczba, jakość kontaktów) w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

Wypełnianie obowiązków rodzinnych

Na rycinie 2 przedstawiono stan wypełniania obowiązków rodzinnych (rodzicielskich, opiekuńczych, udzielanie wzajemnego wsparcia, itp.) w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

Wypełnianie obowiązków domowych

Na rycinie 3 przedstawiono poziom wypełniania obowiązków domowych (np. sprzątanie, zakupy, przygotowanie posiłków, obsługa urządzeń domowych), w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

Rozwój aktywności pozadomowych

Na rycinie 4 przedstawiono poziom dążenia do rozwoju aktywności poza swoim miejscem zamieszkania, wychodzenia z domu, uczestniczenia w wydarzeniach i życiu społecznym w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

Rozwój relacji ze znajomymi i przyjaciółmi

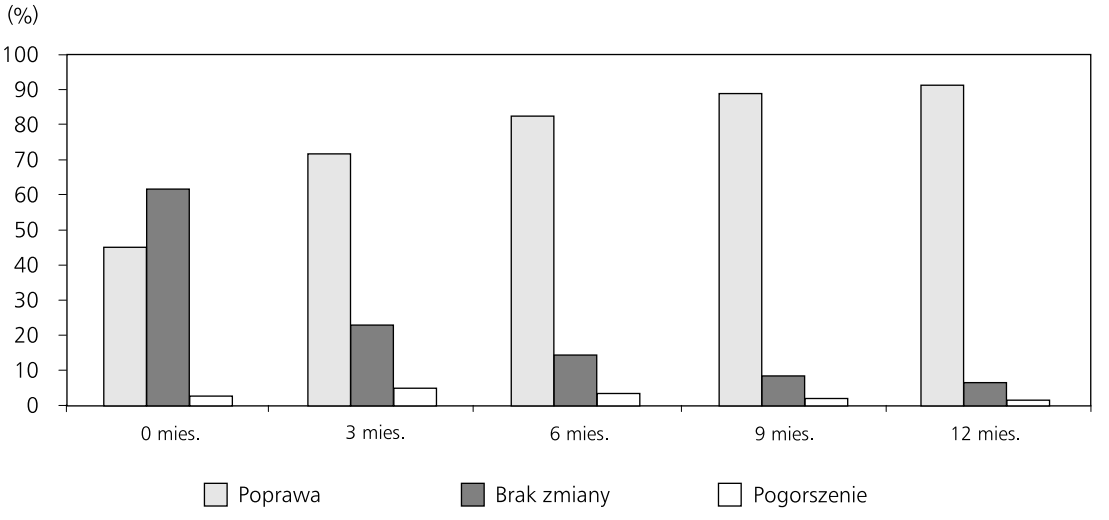
Na rycinie 5 przedstawiono stan zewnętrznych kontaktów społecznych w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

Rozwój zainteresowań pozazawodowych

Na rycinie 6 przedstawiono poziom zainteresowań pozazawodowych (prasa, książki, radio, TV, hobby, inne) w zależności od czasu leczenia olanzapiną.

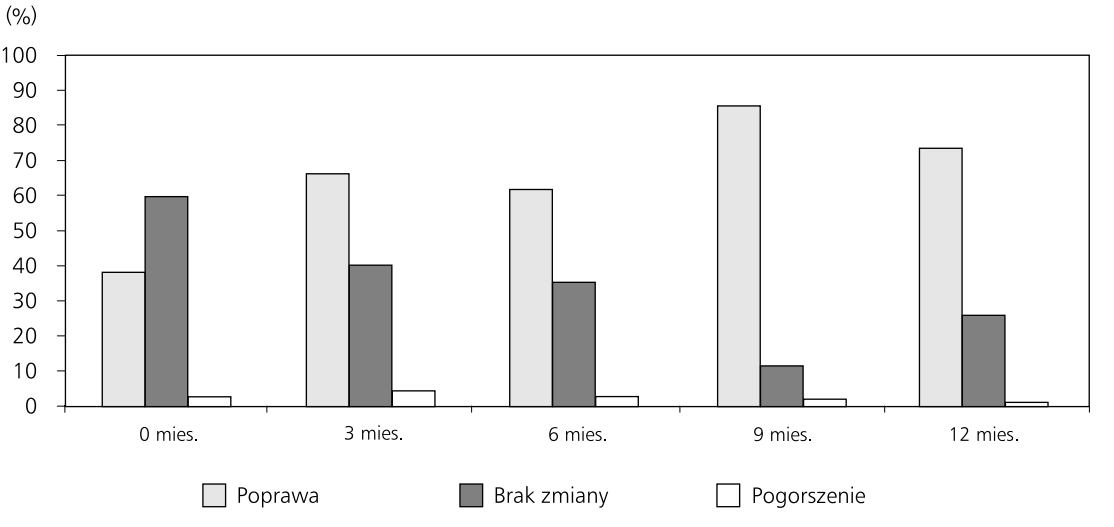
Zaangażowanie w pracę zawodową

Na rycinie 7 przedstawiono poziom aktywności zawodowej, pracy zarobkowej niezależnie od formy zatrudnienia, w zależności od czasu leczenia olanzapiną.



Rycina 1. Stan relacji pacjenta z rodziną. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; p < < 0,001) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

Figure 1. *Family relationships. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; p < 0.001) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*



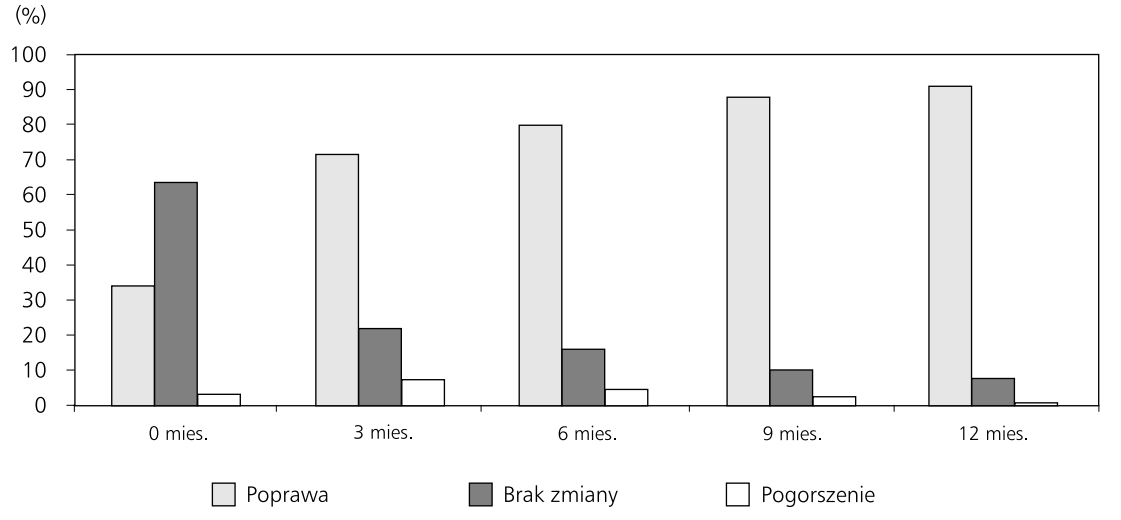
Rycina 2. Stan wypełniania obowiązków rodzinnych. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; p < 0,001) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

Figure 2. *Mutual family care. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; p < 0.001) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*

Wskaźnik utrzymania się w badaniu wyniósł 86,85% po 12 miesiącach. Działania niepożądane były z reguły łagodne i obejmowały (wg częstości w ciągu 12 miesięcy, uwzględniając tylko występujące > 5%): senność (31%), wzrost masy ciała powyżej 7% (26%; średni przyrost 5,4 kg/12 mies.), zawroty głowy (12%), bezsenność (12%), astenię (10%), zaparcia (9%), suchość jamy ustnej (9%), suchy kaszel (7%), objawy rzekomogrypowe (6%) i objawy pozapiramidowe (6%).

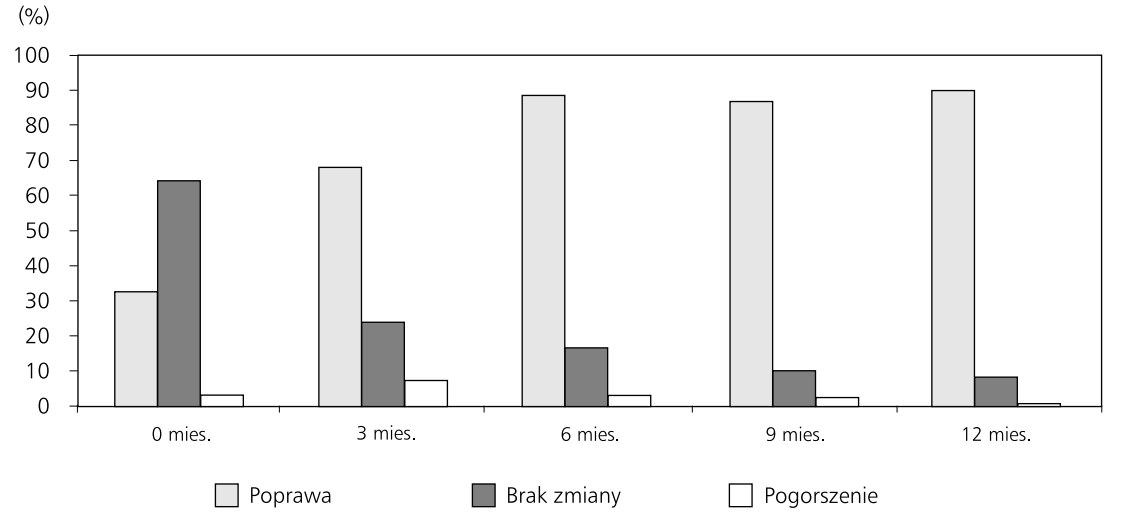
Dyskusja

Według wiedzy autorów, prezentowane badanie jest pierwszą polską próbą zrealizowania dużego liczebnie, długoterminowego, prospektywnego badania



Rycina 3. Wypełnianie obowiązków domowych. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; $p < 0{,}001$) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (pierwszy lek)

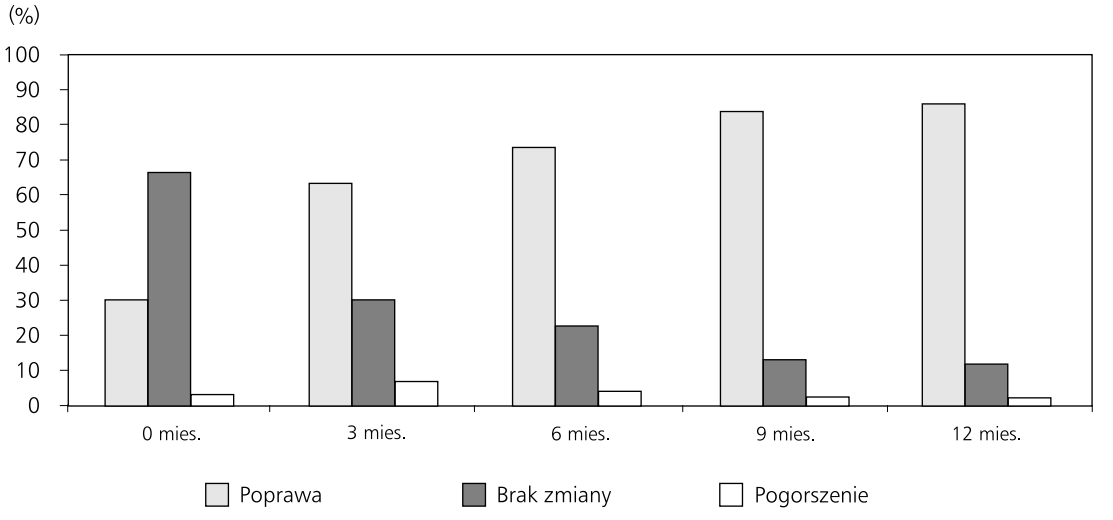
Figure 3. *Housework. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; $p < 0.001$) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*



Rycina 4. Rozwój aktywności pozadomowych. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; $p < 0{,}001$) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

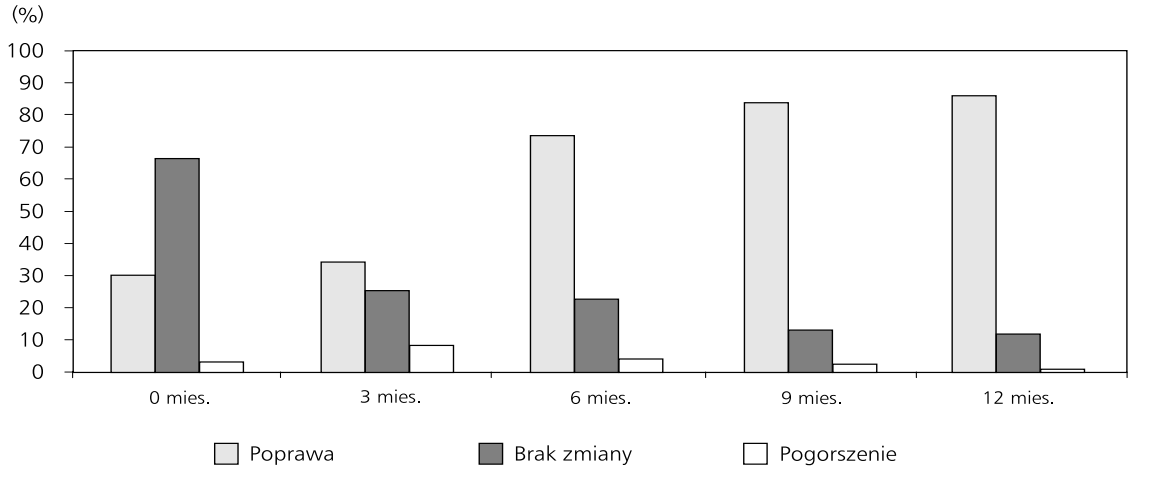
Figure 4. *Activities outside home. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; $p < 0.001$) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*

z pomiarem funkcjonowania społecznego chorych leczonych z powodu schizofrenii. Projekt nie miał wprawdzie charakteru badania komparatywnego, potwierdzono jednak istotne, korzystne dla pacjentów tendencje w zakresie poprawy funkcjonowania psychospołecznego. Podobnie jak w innych badaniach długoterminowych [2, 3, 5], skuteczność leczenia olanzapiną okazała się funkcją długotrwałości przyjmowania leku. Siedem kategorii funkcjonowania społecznego wykazało bardzo zbliżoną dynamikę poprawy, stopniowo pogłębiających się w kolejnych kwartalnych pomiarach. Tego typu homogenność efektów znamy również z wcześniejszych prób badawczych, takich jak Catie czy Eufest



Rycina 5. Stan relacji ze znajomymi i przyjaciółmi. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; $p < 0{,}001$) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

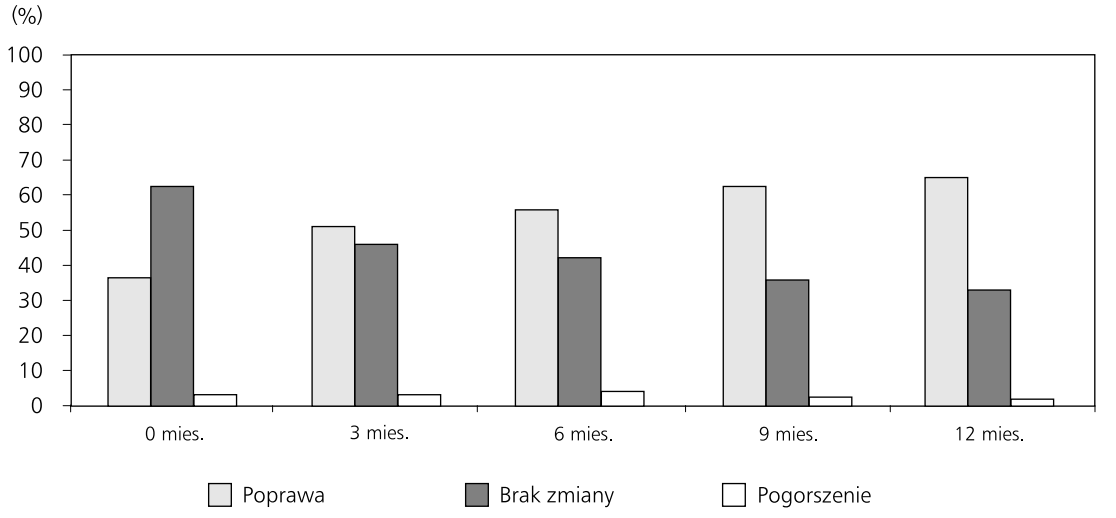
Figure 5. *Relationships with friends. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; $p < 0.001$) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*



Rycina 6. Zainteresowania pozazawodowe. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; $p < 0{,}001$) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

Figure 6. *Varied interests. Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; $p < 0.001$) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*

[2, 5]. Z tego powodu, kategorie, takie jak na przykład stan relacji pacjenta z rodziną (ryc. 1) bardzo silnie wzajemnie korelują na przykład z wynikami aktywizacji zawodowej (ryc. 7). Inaczej mówiąc, sfera funkcjonowania społecznego najprawdopodobniej ma charakter jednorodny w zakresie dynamizmów leżących u jej podstaw. Poprawa kliniczna w wyniku 12-miesięcznego leczenia olanzapiną okazała się więc generalnie równomierna w 7 kategoriach badawczych. Można mówić jedynie o „wewnętrznym", ilościowym zróżnicowaniu tych trendów. Jak widać z wykresów, największą dynamikę popraw stwierdzono na rycinie 1 i 3 (poprawa relacji z rodziną i zaangażowanie w obowiązki domowe), a najmniejszą na rycinie 7 (aktywizacja zawodowa). Tendencje te łatwo zinterpretować stopniem złożoności zadań.



Rycina 7. Aktywność zawodowa. Procentowy udział grup w zależności od efektów leczenia olanzapiną: „poprawy" klinicznej, „pogorszenia" klinicznego oraz „braku zmian" w stanie klinicznym. Rozkład grup ulegał istotnym zmianom (χ^2; $p < 0{,}001$) dla wszystkich porównań z wyjściowym, pierwszym pomiarem (poprzedni lek)

Figure 7. *Occupational activities .Effects of olanzapine treatment: patients clinically improved, worsened or with no clinical change. On all consecutive results, three-month differences were significant (χ^2; $p < 0.001$) comparing to initial data (other antipsychotic treatment)*

Nieznacznie w trzecim miesiącu (nieistotnie statystycznie), wzrastała liczba osób, które odczuwały jakiekolwiek (skumulowane) pogorszenie. Ta subpopulacja nie przekraczała kilku procent całości leczonej grupy i najwyraźniej jej podłożem były indywidualne reakcje pacjentów. Możliwe były tu zarówno reakcje na odstawienie poprzedniego leku, jak i działania niepożądane po olanzapinie. W konfrontacji z kilkudziesięcioprocentowymi poprawami pozostałej części chorych, także w trzecim miesiącu leczenia, należy mówić raczej o zindywidualizowanych problemach i generalnie bardzo dobrej skuteczności i tolerancji olanzapiny, umożliwiających radykalną poprawę funkcjonowania społecznego w siedmiu predefiniowanych kategoriach.

Ponieważ we wszystkich stanach wyjściowych (ryc. 1–7) podstawowy stan kliniczny został zakwalifikowany jako przeważnie neutralny (> 60% grupy), należy uznać, że w całej analizowanej populacji przeważali tak zwani pacjenci stabilni. Jest to współcześnie grupa chorych budząca szczególne zainteresowanie — w istocie należy do niej większość pacjentów korzystających z różnorodnych form terapii, co zresztą potwierdziło niniejsze studium. Są to chorzy, którzy z różnorodnych względów — od psychologicznych po farmakologiczne — zbyt często rezygnują ze skutecznych form leczenia.

W niniejszej pracy sugeruje się kluczowe znaczenie terapii długoterminowej w schizofrenii. Nie ułatwiają jej tezy, wywodzące się w większości z krótkoterminowych badań przedrejestracyjnych, takie jak przeświadczenia, że wszystkie neuroleptyki klasyczne i atypowe są niemożliwe do odróżnienia, co do swojej skuteczności lub że osiągalnym (wyłącznie) celem leczenia jest redukcja objawów wytwórczych. Jednak prosta „ekstrapolacja" wyników krótkoterminowych badań bywa myląca. Neuroleptyki klasyczne, ze swojej definicji, pozostają obciążone większym poziomem działań niepożądanych, co utrudnia lub uniemożliwia ich przewlekłe stosowanie, a wielomiesięczna farmakoterapia nie jest tylko „monotonnym" przedłużeniem pierwszych tygodni leczenia. Niniejsza praca sugeruje, że leczenie długoterminowe przynosi wymierne korzyści kliniczne, które stopniowo rozwijają się także w korzyści psychospołeczne. Wydaje się, że rozumienie istoty długoterminowego leczenia antypsychotycznego, jako aktywnego, specyficznego procesu farmakologicznego, jest ograniczone wśród samych pacjentów. Wyniki niniejszej pracy zachęcają do podjęcia odpowiednich działań psychoedukacyjnych.

Wnioski

1. Długoterminowe, 12-miesięczne leczenie antypsychotyczne olanzapiną umożliwiło wielowymiarową poprawę funkcjonowania psychospołecznego.
2. Wskazane są kontrolowane badania prospektywne, porównujące i różnicujące efekty psychospołeczne różnych środków antypsychotycznych.

Streszczenie

Wstęp: *Rezultaty długoterminowego, 12-miesięcznego leczenia olanzapiną oceniono w grupie 1053 pacjentów ze schizofrenią.*

Materiał i metody: *Badanie miało charakter prospektywny, naturalistyczny, z oceną powtarzaną co 3 miesiące. Pacjenci byli przestawiani z różnych neuroleptyków z powodu niedostatecznej poprawy klinicznej i/lub znaczącej nietolerancji. Przeprowadzono pomiary w szeregu wymiarach funkcjonowania psychospołecznego, stosując skalę* Clinical Global Impression.

Wyniki: *Po 12 miesiącach uzyskano znaczącą poprawę funkcjonowania psychospołecznego. Podobnie przebiegające, korzystne zmiany objęły relacje rodzinne, zaangażowanie zawodowe i inne dysfunkcjonalne obszary psychospołeczne.*

Wnioski: *Długoterminowe leczenie olanzapiną okazało się efektywną metodą poprawiającą psychospołeczne funkcjonowanie pacjentów ze schizofrenią.* ***Psychiatria 2009; 6, 1: 1–8***

słowa kluczowe: *schizofrenia, olanzapina, zamiana neuroleptyków, leczenie długoterminowe, psychospołeczny wymiar*

PIŚMIENNICTWO

1. WHO, World Health Organization. International Classification of Diseases. Tenth Revision. Diagnostic Criteria for Research. ICD-10-DCR. WHO, Genewa, 1992.
2. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1209–1223.
3. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. i wsp. Randomized controlled trial of the effect on Quality of life of second- *vs.* first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 1079–1087.
4. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, U.S. National Institute of Health, Psychopharmacology Research Branch 1976.
5. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. Lancet 2008; 371: 1085–1097.