

# 10 najważniejszych badań olanzapiny, które należy znać

## 10 most important studies of olanzapine you need to know

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki Psychiatrii WUM. Zainteresowania scholastyczne: niekończące się rozważania nad reformą polskiej psychiatrii.

### STRESZCZENIE

Olanzapina jest jednym z najważniejszych atypowych leków przeciwpsychotycznych. To podstawowy neuroleptyk w wielu wskazaniach. Intensywne badania doprowadziły do tego, że olanzapina osiągnęła największą liczbę zarejestrowanych wskazań. Została zarejestrowana w terapii ostrych faz schizofrenii oraz w leczeniu podtrzymującym tej choroby, w terapii faz maniakalnych, mieszanych i depresyjnych, a także w leczeniu podtrzymującym choroby afektywnej dwubiegunowej. Olanzapina ma ponadto rejestrację w terapii lekoopornych postaci depresji (w zaburzeniach jednobiegunowych). Istnieje również wiele wskazań pozarejestacyjnych (*off-label*) dla olanzapiny, takich jak zaburzenia urojeniowe i lękowe, zespół stresu pourazowego (PTSD), zaburzenia odżywiania, zaburzenia osobowości (zwłaszcza typu pogranicznego), zespół de la Tourette'a, behawioralne i psychologiczne zaburzenia w przebiegu otępienia, a także inne zaburzenia, zwłaszcza zachowania. Duże badania wykazały, że olanzapina lepiej kontroluje objawy psychopatologiczne, ponieważ pacjenci są bardziej skłonni do kontynuacji terapii olanzapiną niż innymi lekami. W artykule przedstawiono przegląd przełomowych badań z zastosowaniem olanzapiny.

**Słowa kluczowe:** olanzapina, wskazania, zastosowania pozarejestacyjne, leki przeciwpsychotyczne

#### NAJWAŻNIEJSZE

Olanzapina ma największą spośród neuroleptyków liczbę zarejestrowanych wskazań.

#### HIGHLIGHTS

Olanzapine has got the largest number of approved indications in antipsychotics' class.

## ABSTRACT

Olanzapine is one of the most important atypical antipsychotics. It is indicated as the first-line, registered psychiatric treatment for many disorders. Intensive research has led to the fact that olanzapine has achieved the highest number of approved indications. Olanzapine is indicated for acute and maintenance therapy of schizophrenia, bipolar manic and mixed episodes, bipolar depressive episodes and for the maintenance treatment of bipolar disorder. It is also indicated for treatment-resistant unipolar depression. There are also lots of off-label indications for olanzapine, like delusional disorders, anxiety disorders, post-traumatic stress disorders, eating disorders, personality disorders – especially borderline type, Tourette syndrome, behavioral and psychological symptoms of dementia, and many others, mostly behavioral disorders. Large studies found that olanzapine was better at controlling psychopathological symptoms because patients were more likely to remain on olanzapine than the other drugs. This paper presents the review of cutting-edge research works about olanzapine.

**Key words:** olanzapine, indications, off-label, antipsychotics

## WPROWADZENIE

Olanzapina to lek fundamentalny dla współczesnej farmakoterapii w psychiatrii, a równocześnie przełomowy dla nowych rejestracji oraz zastosowań pozarejestrowanych.

Kamienie milowe w historii farmakoterapii olanzapiną to:

- 1996 r. – wprowadzenie do leczenia, rejestracja w USA do leczenia zaostrzeń schizofrenii
- 2000 r. – rejestracja w długoterminowym leczeniu (podtrzymującym) schizofrenii
- 2000 r. – rejestracja w leczeniu faz maniakalnych i mieszanych
- 2003 r. – rejestracja w leczeniu faz depresyjnych (w połączeniu z fluoksetyną)
- 2004 r. – rejestracja w leczeniu podtrzymującym remisję w zaburzeniach dwubiegunowych
- 2009 r. – rejestracja w leczeniu lekoopornych zaburzeń depresyjnych (jednobiegunowych; w połączeniu z fluoksetyną)
- 2009 r. – rejestracja w leczeniu schizofrenii oraz faz maniakalnych i mieszanych u młodzieży (13–17 lat).

Niemal wszystkie wymienione rejestracje w tych wskazaniach były pierwsze i zarazem przełomowe w USA i na świecie. Ponadto olanzapina ma rejestracje związane ze specyficznymi postaciami lekowymi, np. iniekcjami krótko działającymi.

Olanzapina należy do klasy neuroleptyków tieno-benzodiazepinowych i jest strukturalnie podobna do klozapiny oraz kwetiapiny. Oddziałuje na bardzo wiele układów i receptorów. Zwykle wymienia się znaczące dla efektów klinicznych hamowanie receptora

D2 i 5HT<sub>2A</sub>, co jest typowe dla wszystkich atypowych neuroleptyków (z wyjątkiem benzamidowych). Jednak faktycznie olanzapina wpływa w różnym stopniu na dziesiątki receptorów i układów ośrodkowego układu nerwowego (serotoninowych, dopaminowych, histaminowych, adrenergicznych, cholinergicznym, gabaergicznym, benzodiazepinowym i innych). Wydaje się, że jej metabolity nie mają znaczenia klinicznego.

## PRZEGLĄD BADAŃ

Wybór 10 zaprezentowanych poniżej badań wiązał się z ich przełomowym, rozstrzygającym lub pionierskim charakterem. Cały dostępny zbiór badań klinicznych z udziałem olanzapiny, według bazy PubMed, przekroczył pod koniec 2014 r. 7000 prac.

- I. Długoterminowe leczenie schizofrenii
  1. Badanie CATIE
  2. Jedenastoletnia ocena śmiertelności u pacjentów leczonych neuroleptykami
  3. Badanie SOHO
  4. Analiza bazy Cochrane'a
- II. Olanzapina u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii
  5. Badanie PRIME
  6. Badanie EUFEST
  7. Ryzyko rehospitalizacji po pierwszym epizodzie schizofrenii
- III. Leczenie zaburzeń emocji
  8. Leczenie fazy depresyjnej w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych
  9. Leczenie pogranicznych zaburzeń osobowości
- IV. Efekty metaboliczne
  10. Zastosowanie tabletek rozpuszczalnych w ustach.

## I. Długoterminowe leczenie schizofrenii

### 1. Badanie CATIE [1]

Badanie CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), opublikowane zaledwie 10 lat temu, to praca już legendarna. Praktycznie tylko raz w historii udało się w sposób prospektywny, niekomercyjnie, z randomizacją i z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przy odpowiedniej liczbie pacjentów (N = 1493), porównać ze sobą wszystkie dostępne wówczas neuroleptyki atypowe pod względem efektywności działania (olanzapina, risperidon, kwetiapina, ziprasidon, w ograniczonej części – także kłozapina). Dodatkowo, dla porównania wykorzystano jeden neuroleptyk typowy – fenazyne.

Przełomowa była koncepcja metodologiczna pracy. Pierwszy raz na taką skalę głównym celem badania była ocena efektywności wyrażona czasem utrzymania terapii danym lekiem przez odpowiednio długi okres (18 miesięcy). Rezultat badania CATIE okazał się jednoznaczny. Olanzapina była numerycznie najskuteczniejsza w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi neuroleptykami, osiągając w porównaniach z kilkoma z nich różnicę istotną statystycznie (risperidon, kwetiapina). Badanie zakończyło okres publikowania prac, w których za wszelką cenę starano się wykazać przewagę jednego leku nad drugim za pomocą arbitralnie dobranych skal klinicznych; zamiast tego rozpoczęto badania nad bardziej złożonymi mechanizmami, warunkującymi efektywność leczenia.

### 2. Jedenastoletnia ocena śmiertelności u pacjentów leczonych neuroleptykami [2]

Badanie to nawiązywało do kilku kluczowych zagadnień leczenia chorych na schizofrenię, a wnioski wcale nie odnosiły się tylko – czy w pierwszej kolejności – do zagadnienia śmiertelności. Była to analiza skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leczenia w zależności od zastosowanych neuroleptyków. Autorzy wykorzystali dostęp do znakomicie zorganizowanej bazy danych medycznych (z Finlandii), obejmującej całą populację osób chorujących na schizofrenię i z jej powodu leczonych. Kompletność danych pozwoliła na całościowe analizy długoterminowego leczenia.

Biorąc pod uwagę jedenastoletni okres obserwacji, podstawowy wniosek jest taki, że w schizofrenii jakkolwiek farmakoterapia neuroleptykami jest bezpieczniejsza od braku leczenia. Z kolei przyjęcie za punkt odniesienia ryzyka śmierci podczas przyjmowania per-

fenazyne wykazało najmniejsze ryzyko zgonu dla leczenia kłozapiną i olanzapiną. W przypadku kłozapiny – zwłaszcza do 7. r. leczenia, a w przypadku olanzapiny – w późniejszym okresie, w 7–11. r. leczenia.

### 3. Badanie SOHO [3, 4]

SOHO (*Schizophrenia Outpatient Health Outcomes*) to największe badanie obserwacyjne przeprowadzone w dziedzinie psychiatrii. Składało się z kilku regionalnych części, z których dane sumowano statystycznie w różnych konfiguracjach. SOHO przeprowadzono m.in. w 10 krajach europejskich i 27 pozaeuropejskich, tworząc tzw. W-SOHO (*Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes*). Łącznie zebrano dane od 17 384 pacjentów, z sześciu regionów świata.

SOHO było badaniem prospektywnym, trzyletnim, obserwacyjnym. Miało za cel zebranie wszelkich danych nt. leczenia schizofrenii: zarówno klinicznych, jak i społecznych czy ekonomicznych. Jako podstawowe ustalenie z SOHO należy uznać to, że przebieg i uwarunkowania schizofrenii są na całym świecie praktycznie identyczne. Z kolei podstawowe ustalenie farmakologiczne stwierdzało, że wyniki terapii, które były systematycznie prowadzone i niezbyt długotrwałe, różnią się w zależności od zastosowanych leków. Po sześciu miesiącach farmakoterapii olanzapiną zauważalna jest jej przewaga nad innymi neuroleptykami (kwetiapiną, risperidonem i haloperidolem) w wielu wymiarach terapii schizofrenii (pozytywnym, negatywnym, depresyjnym, poznawczym).

Badanie SOHO najsilniej zogniskowało zainteresowania klinicystów na celach psychospołecznych leczenia schizofrenii, pokazując, że te są możliwe do realizacji tylko w wyniku długoterminowych terapii.

### 4. Analiza bazy Cochrane'a [5]

Analizy i metaanalizy przeprowadzane pod szyldem bazy danych Cochrane'a słyną ze swojej poprawności metodologicznej, w tym dążenia do odrzucenia różnych falsyfikujących wpływów. Z drugiej strony, dążenie do poprawności metodologicznej, swoisty konserwatyzm i ostrożność w formułowaniu wniosków powodują, że formułowanych jest (jeśli w ogóle) nieproporcjonalnie mało wniosków w stosunku do nakładu pracy.

Systematyczna analiza Cochrane'a powstała również w odniesieniu do oceny skuteczności olanzapiny. Oparto ją na wszystkich powstałych do 2007 r. badaniach z udziałem olanzapiny, randomizowanych, przynajmniej z jednostronnym zaślepieniem (badacza). Ana-

lizą objęto ocenę skuteczności leczenia prawie 10 000 pacjentów, porównując olanzapinę z ośmioma innymi neuroleptykami atypowymi. W konkluzji analizy jej autorzy uznali, że istotnie można dowodzić przewagi skuteczności olanzapiny nad wieloma innymi neuroleptykami atypowymi.

## II. Olanzapina u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii

### 5. Badanie PRIME [6]

PRIME (*Prevention Through Risk Identification Management and Education*) to pionierski projekt, nawiązujący do kluczowego zagadnienia klinicznego – od jakiego momentu należy rozpocząć leczenie przeciwpsychotyczne. PRIME było pierwszym badaniem randomizowanym prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo u osób, u których występują objawy prodromalne schizofrenii. Powstało na fali osiągnięć światowych ośrodków badawczych, wykazujących, że zachorowanie na schizofrenię jest poprzedzone narastającymi przez wiele lat subklinicznymi zaburzeniami, które można rozpoznawać i leczyć.

Wyniki badania PRIME były niejednoznaczne. W grupie przyjmujących olanzapinę (N = 31; 5–15 mg/dobę) konwersja do jawnej klinicznie schizofrenii wystąpiła zaledwie u 16,1% pacjentów w ciągu roku, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo (N = 29) – aż u 37,9%, czyli 2,5-krotnie częściej. Pomimo tego korzystnego rezultatu błędy metodologiczne pracy doprowadziły do tego, że nie był to wynik istotny statystycznie. Badanie pozostaje pionierskie i daje asumpt do kolejnych prób wczesnych interwencji przeciwpsychotycznych.

### 6. Badanie EUFEST [7]

Badanie EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*) było mniej kontrowersyjne niż PRIME, ponieważ objęło leczeniem osoby, które już „jawnie” chorowały na schizofrenię. Było to paneuropejskie badanie, w którym uczestniczyło 498 pacjentów z 14 krajów z pierwszym epizodem schizofrenii. Osoby dopuszczone do badania cierpiały także na zaburzenia schizofrenopodobne i schizoafektywne, co utrudniało interpretację.

W badaniu zastosowano randomizację, jednak bez zaślepienia. W rezultacie m.in. potwierdzono, że na wyniki wpłynęła postawa badacza. Mimo to rezultaty znaczą-

co porządkowały stan wiedzy i standardów klinicznych. Głównym celem EUFEST było utrzymanie się pacjentów w badaniu – kontynuacja terapii przez rok. Poziom dyskontynuacji (%) wskazywał na przewagę olanzapiny i amisulprydu:

- 33% – olanzapina
- 40% – amisulpryd
- 45% – ziprasidon
- 53% – kwetiapina
- 72% – haloperidol.

Te (dość oczywiste) wyniki „realnego leczenia” były jednak relatywizowane przez samych autorów pracy, wskazujących na podobną redukcję nasilenia objawów w przypadku każdego z neuroleptyków. Niemniej jednak od tej pory zaczęto powszechnie akceptować pogląd, że ocena skuteczności leczenia neuroleptykami wykracza poza same wyniki skal klinicznych. Najważniejsze w ocenie stały się realna kontynuacja lub przerwanie terapii. Była to więc ewolucja stanowiska podobna jak w CATIE.

### 7. Ryzyko rehospitalizacji po pierwszym epizodzie schizofrenii [8]

W tej wieloaspektowej pracy oceniano gotowość do leczenia i historię leczenia u pacjentów pierwszorazowych ze schizofrenią. W pracy ujawniono, jak niewielu pacjentów jest skłonnych kontynuować terapię bezpośrednio po wypisie ze szpitala (58,2% zrealizowało receptę). Ponadto praca jest interesująca z tego powodu, że porównano w niej nie tylko skuteczność różnych leków, ale także różnych form ich podawania (tabletki, iniekcje), biorąc pod uwagę wskaźnik „maksymalny”, tj. najmniejsze ryzyko rehospitalizacji.

Jakie były ustalenia pracy? Najmniejsze ryzyko rehospitalizacji wiąże się z terapią kłozapiną i olanzapiną doustną. Są to wyjątki od generalnej zasady, według której podawanie neuroleptyków w formie iniekcji o przedłużonym działaniu jest korzystniejsze w utrzymaniu remisji (powstrzymania rehospitalizacji) niż podawanie tych samych neuroleptyków w formie doustnej. Jednak – powtórzmy – zasada ta nie dotyczy kłozapiny i olanzapiny podawanych doustnie, które najlepiej zabezpieczają przed nawrotami. Praca jest bogata również w inne interesujące, a nawet paradoksalne ustalenia. Jednym z nich jest stwierdzenie, że większe ryzyko rehospitalizacji występuje, gdy podajemy doustne formy haloperidolu i zyklopentiksolu, niż kiedy odstępujemy od jakiegokolwiek leczenia.

### III. Leczenie zaburzeń emocji

#### 8. Leczenie fazy depresyjnej w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych [9]

Badanie to stanowiło przełom w pojmowaniu leczenia epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych. Wiadomym było, że zastosowanie leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza starszych środków trójcyklicznych, było obarczone dużym ryzykiem odwrócenia fazy. Doprowadziło to wręcz do powstania standardów terapii całkowicie eliminujących leki przeciwdepresyjne z wykorzystania w klinice zaburzeń dwubiegunowych.

Cytowane badanie przywróciło możliwość aktywnego leczenia zespołów depresyjnych bez obaw o zmianę fazy. Zostało ono zaprojektowane w sposób konserwatywny i miało trzy ramiona: leczenie olanzapiną w połączeniu z fluoksetyną, leczenie samą olanzapiną oraz podawanie placebo. Najskuteczniejsze okazało się leczenie kombinacją olanzapiny z fluoksetyną, jednak również sama olanzapina była skuteczna (znacząco statystycznie) w terapii zaburzeń depresyjnych.

Wyniki te były przełomowe. W ciągu kilku lat pojawiły się kolejne prace, dyskонтujące kierunek i sukces tego badania oraz potwierdzające skuteczność:

- samej olanzapiny (monoterapii) w leczeniu faz depresyjnych – w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych
- olanzapiny w połączeniu z fluoksetyną w terapii lekoopornych epizodów depresyjnych – w przebiegu zaburzeń jednobiegunowych
- monoterapii kwetiapiną zespołów depresyjnych – w przebiegu zarówno zaburzeń dwubiegunowych, jak i jednobiegunowych.

#### 9. Leczenie pogranicznych zaburzeń osobowości [10]

Leczenie ww. jednostki chorobowej to jeszcze jedno wyzwanie w psychiatrii: dotychczas bowiem żaden z leków nie został zarejestrowany w leczeniu jakiegokolwiek zaburzenia osobowości. Jednocześnie wiele neuroleptyków jest stosowanych pozarejestacyjnie w tych wskazaniach, zwłaszcza w terapii osobowości pogranicznej. Osoby z tym zaburzeniem stanowią znaczną część pacjentów przyjmowanych do stacjonarnych placówek psychiatrycznych. Przebieg kliniczny jest ciężki, przypomina zaburzenie dwubiegunowe, chociaż nie jest z nim tożsamy. To wszystko spowodowało podjęcie próby leczenia za pomocą olanzapiny.

Niezwykle badanie przeprowadzone przez Schulza i wsp., 12-tygodniowe, z randomizacją, z podwójnie śle-

pą próbą i kontrolowane placebo, udowodniło większą redukcję zaburzeń w grupie pacjentów przyjmujących olanzapinę. Ponadto znacząco szybciej następowała poprawa. Jednak sam końcowy rezultat redukcji zaburzeń nie był istotnie różny niż w grupie placebo (choć różnice występowały w całym wcześniejszym przebiegu). Wydaje się, że olanzapina spełniła pokładane w niej nadzieje, natomiast popełniono szereg błędów metodologicznych utrudniających i zniekształcających interpretację wyników.

### IV. Efekty metaboliczne

#### 10. Zastosowanie tabletek rozpuszczalnych w ustach [11]

Wzrost masy ciała podczas leczenia olanzapiną, a także inne zaburzenia metaboliczne utrudniają stosowanie olanzapiny. Aby ograniczyć te działania niepożądane, wykorzystuje się wiele technik. Jedną z najbardziej obiecujących okazało się leczenie olanzapiną w postaci tabletek rozpuszczalnych w ustach (ODT, *orally-disintegrated tablets*).

Pierwsza praca na ten temat pochodziła z Hiszpanii [11]. Po sześciu tygodniach terapii nigdy wcześniej nieleczonych pacjentów okazało się, że wzrost masy ciała chorych w grupie leczonej standardowymi tabletkami olanzapiny wyniósł 6,3 kg, natomiast w grupie leczonej olanzapiną ODT – tylko 3,3 kg, czyli dwukrotnie mniej ( $p < 0,009$ ). Również wzrost BMI był odpowiednio mniejszy (2,1 vs 1,1 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,036$ ). Te imponujące różnice uzyskano w grupie pacjentów pierwszorazowych, którzy zwykle charakteryzują się największym wzrostem masy ciała.

Wśród późniejszych prac były zarówno takie, w których uwidoczniono różnice między klasycznymi tabletkami a postaciami ODT olanzapiny w zakresie powodowania efektów metabolicznych, jak i takie, w których ich nie potwierdzono. Dużym utrudnieniem jest brak jednolitych standardów tworzenia tabletek typu ODT.

### PODSUMOWANIE

- Olanzapina to lek referencyjny we współczesnej psychofarmakoterapii.
- W ostatnich latach był to najważniejszy lek dla wprowadzania nowych, przełomowych rejestracji i zastosowań pozarejestacyjnych neuroleptyków atypowych.



- W rezultacie rozwoju badań nad olanzapiną i kolejnych jej rejestracji to właśnie olanzapina, spośród ogółu neuroleptyków, ma współcześnie największą liczbę zarejestrowanych wskazań.
- Lek przeszedł ewolucję od środka przeciwpsychotycznego do regulatora emocji i zachowania. Wskutek tego olanzapina, podobnie jak kwetiapina, a także niektóre inne neuroleptyki, pozostaje wyzwaniem w klasyfikacji środków psychofarmakologicznych.
- Olanzapina jest współcześnie równie często stosowana we wskazaniach przeciwpsychotycznych, jak i poza nimi, zwłaszcza w zaburzeniach afektywnych i zaburzeniach zachowania.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209-1223.
2. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet* 2009; 374(9690): 620-627.
3. Karagianis J, Novick D, Pecenek J, Haro JM et al. *Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): Baseline Characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. Int J Clin Pract* 2009; 63(11): 1578-1588.
4. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M et al. *IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. J Clin Psychiatry* 2004; 65(3): 312-321.
5. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. *Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17 [doi: 10.1002/14651858.CD006654.pub2].
6. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. *Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry* 2006; 163(5): 790-799.
7. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. *EUFEAST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet* 2008; 371(9618): 1085-1097.
8. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. *A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry* 2011; 168(6): 603-609.
9. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088.
10. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A et al. *Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry* 2008; 193(6): 485-492.
11. Arranz B, San L, Dueñas RM et al. *Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. Hum Psychopharmacol* 2007; 22(1): 11-15.

#### Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza  
Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4  
tel.: (22) 758-63-71, fax.: (22) 758-75-70  
e-mail: klinika@tworki.com.pl