

## Praca oryginalna

### Original paper

KATARZYNA OLSZEWSKA<sup>1</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>2</sup>

## Poprawa kliniczna a efekty metaboliczne leków neuroleptycznych w schizofrenii

### *Clinical improvement and metabolic effects of antipsychotic drugs in schizophrenia*

<sup>1</sup> Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Gnieźnie

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy:** Celem niniejszej pracy było określenie związku między poprawą kliniczną w czasie leczenia zaostrzenia schizofrenii a działaniami metabolicznymi leków neuroleptycznych.

**Metody:** W badaniu uczestniczyło 77 pacjentów (30 kobiet, 47 mężczyzn) w wieku 18-70 (średnio: 38) lat. Badani spełniali kryteria schizofrenii według ICD-10 i byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia choroby w szpitalu psychiatrycznym w Gnieźnie. Ocena psychometryczna pacjenta była wykonywana przy użyciu skali PANSS. Ciśnienie tętnicze, obwód talii, masa ciała, stężenie glukozy na czczo i profil lipidowy były oznaczane przy przyjęciu do szpitala i po 4 tygodniach leczenia. Pacjenci byli leczeni zarówno typowymi, jak i atypowymi lekami neuroleptycznymi.

**Wyniki:** Po 4 tygodniach leczenia u 47 osób wystąpiła poprawa kliniczna, rozumiana jako co najmniej 20% redukcja punktacji w skali PANSS. Wśród pacjentów z poprawą kliniczną obserwowano statystyczny trend w kierunku wyższej masy ciała (78 vs 71 kg). U osób ze wzrostem masy ciała obserwowano statystycznie istotną redukcję w zakresie objawów pozytywnych w porównaniu do pacjentów, u których doszło do spadku wagi. Stwierdzono dodatnią korelację między redukcją punktacji w skali PANSS a wzrostem masy ciała wśród leczonych olanzapiną i risperidonem. Wykazano również statystycznie istotną korelację między redukcją punktacji w skali PANSS a wzrostem średniego stężenia glukozy i całkowitego cholesterolu wśród osób, u których wystąpiła poprawa po leczeniu olanzapiną.

**Wnioski:** Poprawa kliniczna w czasie początkowego okresu leczenia zaostrzenia schizofrenii jest związana ze zmianami parametrów metabolicznych, co znalazło odzwierciedlenie we wzroście masy ciała, średniego stężenia glukozy i całkowitego cholesterolu. Zmiany takie są szczególnie zaznaczone u leczonych olanzapiną.

#### SUMMARY

**Aim:** The purpose of the present study was to assess the relationship between initial clinical improvement during treatment of schizophrenic exacerbation and metabolic effects of antipsychotic drugs.

**Methods:** 77 patients (30 females, 47 males) aged 18-70 (mean 38) years were studied. They all met the ICD-10 criteria for schizophrenia, were hospitalized for exacerbation of the illness in psychiatric hospital in Gniezno.

Psychometric evaluation of patients performed with PANSS scale, blood pressure, waist circumference, body weight, fasting blood glucose level and lipid profile were measured at the admission and after 4 weeks of treatment. Patients were treated with both typical and atypical neuroleptics.

**Results:** After 4 weeks of treatment 47 patients experienced clinical improvement (at least 20% reduction in PANSS scale). A statistical trend was revealed to higher value of body weight in those patients who responded to treatment (78 vs 71 kg). Participants who gained on weight experienced statistically significant reduction in positive subscales of PANSS scale in comparison to patients who lost their weight.

Statistically significant correlation was found between reduction in PANSS scores and increase in body weight among patients treated with olanzapine and risperidone. Statistically significant correlation was also revealed between reduction in PANSS scores and increase in fasting glucose level and total cholesterol level in individuals treated successfully with olanzapine.

Conclusions: The initial clinical improvement during treatment of exacerbation of schizophrenia has been associated with metabolic changes, reflected in gaining weight, as well as an increase in glucose and total cholesterol levels. Such changes have been especially evident in olanzapine-treated patients.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, efekty metaboliczne, poprawa kliniczna

**Key words:** schizophrenia, metabolic effects, clinical improvement

## WSTĘP

Wraz z szerokim stosowaniem leków neuroleptycznych II generacji pojawiły się liczne doniesienia o możliwości ich metabolicznych działań niepożądanych. Większość doniesień koncentruje się na analizowaniu wzrostu masy ciała jako istotnego działania niepożądanego, wpływającego znacząco na współpracę pacjenta. W odniesieniu do niektórych leków pojawiły się obserwacje wskazujące na korelację skuteczności terapii z metabolicznymi działaniami ubocznymi, szczególnie ze wspomnianym wzrostem masy ciała. Pojedyncze doniesienia analizujące związek poprawy klinicznej z polekowym wzrostem masy ciała pojawiły się niedługo po wprowadzeniu LPP I generacji i dotyczyły pochodnych fenotiazyny (Singh i wsp., 1970). Sugerowano, że fenomen ten nie jest charakterystyczny dla całej grupy klasycznych leków neuroleptycznych. Sprzeczne dane dotyczą związku wzrostu masy ciała ze skutecznością haloperidolu (Ascher-Svanum, 2005; Czobor i wsp., 2002).

Dotychczasowe badania wskazują, iż zależność wzrostu masy ciała i poprawy klinicznej może być prawdziwa, szczególnie w odniesieniu do leków II generacji. Zjawisko to zostało najlepiej udokumentowane dla terapii klozapiną (Meltzer i wsp., 2002; Lambert i wsp., 1992). Nie ma jednoznacznych danych dotyczących zależności skuteczności leczenia i zmian masy ciała w trakcie terapii risperidonem, natomiast wiele prac wskazuje na związek poprawy klinicznej ze wzrostem masy ciała wśród leczonych olanzapiną (Czobor i wsp., 2002).

Celem niniejszej pracy było zbadanie zależności między zmianami parametrów metabolicznych a poprawą kliniczną w początkowym okresie leczenia z powodu zaostrzenia schizofrenii.

## METODY

### *Osoby badane*

Badaniem objęto 77 osób (31 kobiet, 46 mężczyzn) hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii w Wojewódzkim Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Gnieźnie. Kryteriami włączenia do

badania było rozpoznanie schizofrenii paranoidalnej według kryteriów ICD-10 i zgoda pacjenta na przeprowadzenie badania. Grupę badaną stanowiły osoby w wieku 18-70 lat (średnia wieku  $38 \pm 12$  lat). Dotychczasowy czas trwania choroby wynosił od 6 miesięcy do 30 lat (średnio 13 lat). Uczestnicy nie pobierali leków neuroleptycznych co najmniej 2 tygodnie przed aktualną hospitalizacją.

### *Metodyka badań*

Oceny nasilenia objawów psychopatologicznych dokonywano przy użyciu skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Z osocza krwi żyłnej oznaczano na czczo stężenie glukozy, stężenie cholesterolu całkowitego i poszczególnych jego frakcji: HDL, LDL oraz triglicerydów. Pomiary masy ciała pacjentów były wykonywane w godzinach porannych, na czczo, przy pomocy wagi elektronicznej. Określano występowanie zespołu metabolicznego według kryteriów IDF (International Diabetes Federation).

Wszystkie badania wykonywano przy przyjęciu pacjenta do szpitala i powtarzano je po 4 tygodniach hospitalizacji. Pacjenci w oddziale otrzymywali zarówno leki neuroleptyczne I, jak i II generacji: 21 osób preparaty olanzapiny, 13 pacjentów risperidon, 13 osób haloperidol, 8 osób zyklopentiksol, 7 chorych parazyne, 6 sulpiryd, 5 chlorpromazynę, 4 klozapinę. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

### *Obliczenia statystyczne*

Obliczenia statystyczne wykonywano stosując program Statistica 6.0. Otrzymane wyniki podano w postaci średniej arytmetycznej wraz z odchyleniem standardowym i/lub w postaci mediany (M). Do badania normalności rozkładu użyto testu Kołmogorowa-Smirnowa. Ze względu na fakt, że większość z badanych zmiennych nie miała rozkładu normalnego, w analizie statystycznej wyników zastosowano testy nieparametryczne. Do porównania dwóch grup stosowano test U Manna-Whitneya. Ocenę wpływu pewnych czynników na kształtowanie się wartości średnich mierzalnych wielkości badanych przeprowadzono przy pomocy analizy wariancji Kruskala-Wallisa.

Badanie współzależności dwóch cech wykonywano przy pomocy testu korelacji Spearmana. Porównywano podgrupy powstałe z podziału badanej grupy pod względem określonego kryterium testem niezależności  $\chi^2$ . Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności  $p < 0,05$ .

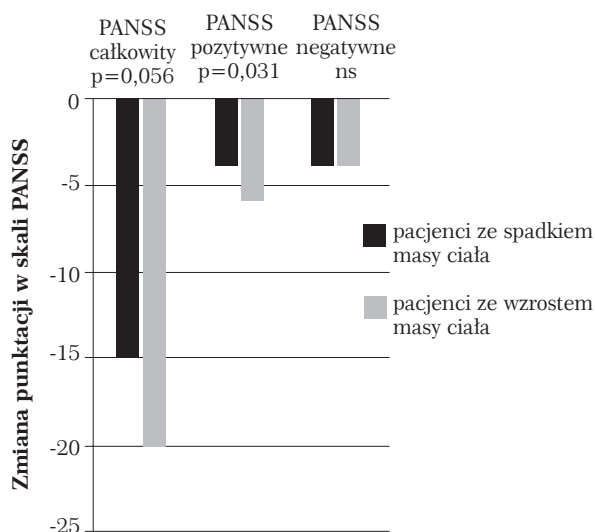
## WYNIKI

### Poprawa w skali PANSS a masa ciała

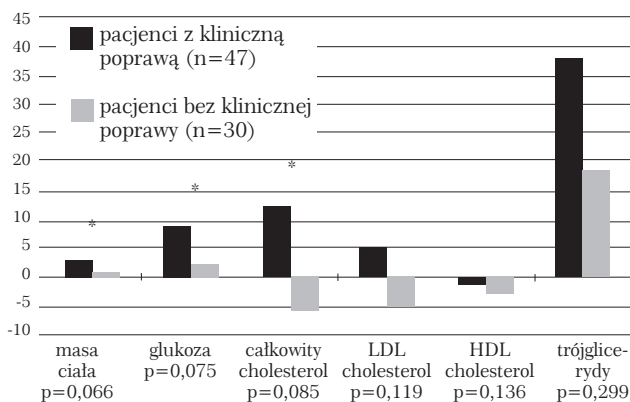
Średni wynik w skali PANSS na początku hospitalizacji wynosił 82 punkty, a po 4 tygodniach leczenia 64 punkty. Jako poprawę kliniczną przyjęto redukcję w skali PANSS równą lub większą 20% punktacji wyjściowej. W odniesieniu do wszystkich uczestników 47 osób (20 kobiet, 27 mężczyzn) odnotowało istotne zmniejszenie wartości punktacji w tej skali po 4 tygodniach leczenia. Nie było zależności między płcią uczestników a poprawą kliniczną ( $p=0,607$ ).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach początkowej masy ciała, stężenia glukozy czy w profilu lipidowym pomiędzy osobami z poprawą kliniczną i leczonych bez istotnego efektu. Natomiast po 4 tygodniach farmakoterapii obserwowano statystyczny trend (test Manna-Whitneya,  $p=0,066$ ) w kierunku większej masy ciała wśród osób z poprawą kliniczną (78 kg vs 71 kg).

U 22 osób obserwowano zmniejszenie masy ciała w trakcie leczenia średnio o 2 kg. Wśród tych osób obserwowano mniejszą redukcję w zakresie objawów pozytywnych i statystyczny trend ( $p=0,056$ ) w kierunku mniejszej poprawy w całkowitej punktacji w skali PANSS.



**Rycina 1.** Porównanie zmian punktacji w skali PANSS wśród pacjentów ze wzrostem i spadkiem masy ciała



\* trend statystyczny

**Rycina 2.** Porównanie zmian wartości poszczególnych parametrów metabolicznych u osób z oraz bez poprawy klinicznej (test Manna-Whitneya)

### Poprawa w skali PANSS a pozostałe parametry metaboliczne

Obserwowano statystyczny trend w kierunku wyższych stężeń glukozy (97 vs 89 mg/dl,  $p=0,075$ ) i wyższych wartości całkowitego cholesterolu (184 vs 166 mg/dl,  $p=0,085$ ) wśród osób, u których leczenie przeciwpsychotyczne skutkowało istotną poprawą kliniczną. Rycina nr 2 przedstawia porównanie zmian wartości poszczególnych parametrów metabolicznych w zależności od poprawy klinicznej.

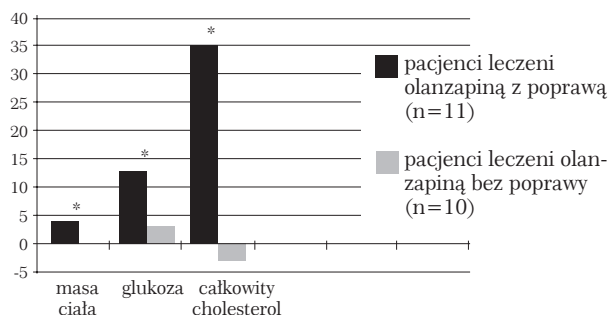
U 4 osób stopień nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej upoważniał do rozpoznania cukrzycy „de novo” i wszystkie te osoby doświadczyły klinicznie istotnej poprawy.

Zespół metaboliczny według kryteriów IDF był początkowo rozpoznawany u 18 osób. Po 4 tygodniach farmakoterapii kolejne 9 osób spełniało jego kryteria. Byli to pacjenci leczeni olanzapiną (5 osób) i po jednej osobie przyjmującej zyklopiksol, klozapinę, chlorpromazynę, lewomepromazynę. Jednocześnie wszyscy ci uczestnicy odnotowali istotną poprawę w zakresie psychopatologii. Wśród osób, u których leczenie przeciwpsychotyczne skutkowało spełnieniem kryteriów zespołu metabolicznego, redukcja w skali PANSS była większa i wynosiła średnio 25 punktów w porównaniu do pacjentów bez rozpoznanego zespołu: 17 punktów. Przełożyło się to na istotnie ( $p=0,013$ ) niższy średni wynik w skali PANSS u osób, u których rozwinął się zespół metaboliczny niż u pozostałych uczestników (54 vs 64 punkty).

### Poprawa w skali PANSS a parametry metaboliczne u leczonych olanzapiną

Porównanie zmian parametrów metabolicznych ze skutecznością leczenia potwierdziło, że zależność

ta była prawdziwa dla leczonych olanzapiną. Wśród osób otrzymujących ten lek stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy zmianą masy ciała a stopniem poprawy w skali PANSS ( $p=0,005$ ,  $R=0,602$ ). Pacjenci, u których terapia olanzapiną skutkowała poprawą kliniczną, odnotowali wzrost masy ciała o 3,8 kg, podczas gdy osoby, u których stosowanie tego leku nie przyniosło oczekiwanej redukcji w skali PANSS, rejestrowali nieistotną zmianę wagi o 0,1 kg. Wartość statystyki testu  $\chi^2$  wskazuje, że wzrost masy ciała predysponował do poprawy klinicznej bardziej niż spadek masy ciała. Wśród osób leczonych olanzapiną z efektem, zaledwie 1 pacjent odnotował spadek masy ciała, podczas gdy w grupie 10 osób przyjmujących olanzapinę bez istotnej poprawy zjawisko to występowało u 7 pacjentów ( $p=0,004$ ). Wśród osób leczonych olanzapiną z efektem obserwowano wzrost stężenia glukozy o 12 mg/dl a całkowitego cholesterolu o 35 mg/dl w porównaniu do niewielkiego wzrostu stężenia glukozy o 3 mg/dl i spadku cholesterolu o 3 mg/dl wśród pacjentów, u których terapia olanzapiną nie przyniosła spodziewanego efektu.



\*  $p < 0,05$

**Rycina 3.** Porównanie zmian parametrów metabolicznych wśród leczonych olanzapiną z lub bez poprawy klinicznej

Podobnie wśród leczonych risperidonem stwierdzono dodatnią korelację między zmianą masy ciała a poprawą kliniczną ( $p=0,013$ ,  $R=0,665$ ). Osoby, u których stosowanie tego leku przez 4 tygodnie nie powodowało zakładanej redukcji w skali PANNS, schudły średnio 2,6 kg. Natomiast pacjenci leczenia risperidonem, u których wystąpiła poprawa kliniczna odnotowali średni wzrost masy ciała o 1,6 kg. Nie wykazano zależności pomiędzy skutecznością leczenia risperidonem, a zmianami stężeń glukozy ( $p=0,394$ ) i całkowitego cholesterolu ( $p=0,680$ )

## OMÓWIENIE

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że już początkowy etap leczenia zaostrzenia schizofre-

nii wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, wyrażającymi się zmianą masy ciała, stężenia glukozy czy wartości frakcji profilu lipidowego. Obserwowana w badaniu zależność poprawy klinicznej i pojawiania się działań metabolicznych wyrażających się głównie wzrostem masy ciała była już raportowana we wcześniejszych doniesieniach. Najwięcej dotychczasowych danych przemawiało za korelacją poprawy klinicznej ze wzrostem masy ciała w trakcie terapii klozapiną. Już Leadbetter i wsp. (1992) zauważyli, że wśród 8 pacjentów z istotnym wzrostem masy ciała poprawa oznaczana skalą BPRS była istotniejsza niż wśród 13 pacjentów z mniejszym przyrostem wagi. Lamberti i wsp. (1992) potwierdzili dodatnią korelację pomiędzy punktacją we wspomnianej skali, a wzrostem masy ciała u 36 pacjentów ze schizofrenią otrzymujących klozapinę przez 6 miesięcy. Podobne wnioski wynikały z innej pracy (Czobor i wsp., 2002), w której obserwowano 38 pacjentów otrzymujących klozapinę przez 14 tygodni. W niniejszym badaniu zaledwie 4 osoby otrzymywały klozapinę, żadna z nich nie odnotowała wzrostu masy ciała ani poprawy klinicznej, co może wynikać z krótkiego okresu obserwacji. Jednocześnie pojawiły się prace, które nie potwierdziły związku pomiędzy odpowiedzią kliniczną a wzrostem masy ciała w odniesieniu do klozapiny (Umbricht i wsp., 1994; Bustillo i wsp., 1996). Sprzeczność tych doniesień wynika z niejednorodnego definiowania klinicznej poprawy, różnego czasu trwania badania, a przede wszystkim z braku uwzględniania wyjściowej masy ciała pacjentów.

Wykazano, że osoby z wyjściowym niższym Body Mass Index (BMI) są w grupie większego ryzyka wzrostu masy ciała (Covell i wsp., 2004). Uważa się, że podobnie jak w przypadku klozapiny, tak i w odniesieniu do olanzapiny wyjściowa niska masa ciała jest czynnikiem prognozującym polekowy wzrost wagi (Bai, 2006). Ta obserwacja znalazła potwierdzenie w niniejszym badaniu. Pacjenci, u których terapia olanzapiną wiązała się ze wzrostem masy ciała, mieli wyjściową wagę istotnie niższą (średnio 69 kg) w porównaniu do osób, u których stosowanie tego leku skutkowało spadkiem masy ciała (średnia 81,4 kg). Jednocześnie w analizowanym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic wyjściowej masy ciała pomiędzy osobami, u których stosowanie olanzapiny wiązało się z poprawą kliniczną, a osobami bez takiej poprawy.

Wiele prac wskazuje na związek między wzrostem masy ciała i efektywnością leczenia olanzapiną (Gupta i wsp., 1999; Lipkovicz i wsp., 2008). Niniejsza praca potwierdza wcześniejsze obserwacje (Ascher-Svanum i wsp., 2005), również w zakresie uzyskanych współczynników korelacji. Niektóre badania wskazy-



wały, że związek wzrostu masy ciała z poprawą kliniczną jest zjawiskiem obserwowanym wyłącznie u kobiet (Gerlach i wsp., 1974). Dokładna analiza wykazała, że zależność ta mogła wynikać z mniejszej wyjściowej wagi pacjentek w porównaniu do mężczyzn. Poza niskim wyjściowym BMI czynniki takie jak młody wiek czy wzrost apetytu, były najsilniejszymi predyktorami wzrostu masy ciała w trakcie terapii olanzapiną (Basson i wsp., 2001).

Korelacja wzrostu masy ciała z poprawą kliniczną u otrzymujących olanzapinę najczęściej dotyczyła wstępnego okresu leczenia. W pracy, którą wykonali Zipursky i wsp. (2005), przedłużenie obserwacji do 12 tygodni nie potwierdziło już tego związku. Możliwe, że właśnie we wstępnym okresie leczenia największe znaczenie mają osobnicze różnice farmakokinetyki leków skutkujące wyższymi u niektórych osób stężeniami leków, co może przekładać się na większą ich efektywność, ale i możliwość działań niepożądanych. Pierwsze 4-6 tygodni farmakoterapii mają decydujące znaczenie dla oceny efektywności i tolerancji leczenia. Okres ten jest kluczowy dla decyzji o kontynuacji lub zaprzestaniu stosowania danego leku. Z drugiej strony, początkowa odpowiedź na leczenie wydaje się być czynnikiem prognostycznym wobec długoterminowego wzrostu masy ciała w czasie leczenia kłozapiną (Bai i wsp., 2006).

Doniesienia dotyczące związku wzrostu masy ciała z wysokością stosowanej dawki leku są niejednoznaczne. Większość prac nie wskazuje na istnienie takiej zależności (Meltzer i wsp., 2002; Basson i wsp., 2001), choć są i takie, które właśnie w różnicach osoczowego stężenia olanzapiny upatrują przyczyny jej różnego wpływu na masę ciała (Perry i wsp., 2005). W takim rozumieniu wyższe osoczowe stężenia leku mogłyby przełożyć się nie tylko na pojawienie się działań niepożądanych, ale i na większą skuteczność terapii. Na podstawie niniejszego badania nie można wnioskować o wpływie wysokości stosowanych dawek leków, gdyż u 19 z 21 osób olanzapina była stosowana w dawce 20 mg/d, często już po pierwszym tygodniu hospitalizacji.

W różny sposób próbowano tłumaczyć korelację poprawy klinicznej i odchyleń metabolicznych, które jej towarzyszą. Związek między wzrostem masy ciała a objawami schizofrenii był opisywany jeszcze przed wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych. Istnieją hipotezy (Treuer i wsp., 2008) wskazujące na znaczenie wzrostu ilości przyjmowanego pożywienia dla zmniejszenia przekąźnictwa dopaminergicznego i poprawy objawów psychozy. W takim ujęciu nadmierne spożywanie pokarmów może być traktowane jako sposób samoleczenia. Wyjaśniałoby to niską skuteczność behawioralnych programów ukierunkowanych na zmniejszenie masy ciała u tych chorych.

Polekowy wzrost masy ciała wynika prawdopodobnie z antagonistycznego działania leku na receptor serotonergiczny 5-HT<sub>2c</sub> oraz receptor histaminowy H<sub>1</sub>. Szczególne znaczenie może mieć blokada receptora 5HT<sub>2c</sub>, która predysponuje do wzrostu masy ciała i jednocześnie sprzyja poprawie objawów afektywnych i ubytkowych schizofrenii. Jednak w niniejszym badaniu nie obserwowano korelacji między redukcją w zakresie objawów negatywnych w skali PANSS ze wzrostem masy ciała. Może wynikać to ze zbyt krótkiego czasu obserwacji. Istotnych informacji w tym zakresie dostarczyłoby przedłużenie czasu trwania badania. W trwających 6 tygodni obserwacjach Meltzer i wsp. (2002) wykazali, że wzrost masy ciała korelował z redukcją w zakresie objawów wytwórczych, a nie ubytkowych, co znalazło potwierdzenie w niniejszym badaniu. Natomiast przedłużenie badania do 6 miesięcy wykazało, że w dłuższej perspektywie czasu wzrost masy ciała korelował z redukcją w zakresie objawów ubytkowych, co potwierdzałoby rolę blokady receptorów 5-HT<sub>2c</sub> dla wzrostu masy ciała i redukcji objawów ubytkowych.

Niektóre prace wskazują na wzrost stężenia greliny podczas stosowania olanzapiny (Murashita i wsp., 2005). Hormon ten w warunkach fizjologicznych jest odpowiedzialny za wzrost apetytu, działając poprzez neuropeptyd Y. Wskazuje się też na znaczenie greliny dla sprawności funkcji poznawczych, co może wpływać na obserwowaną poprawę stanu psychicznego (Treuer i Karagianis, 2006). Stężenie neuropeptydu Y (najsilniejszego stymulatora ośrodka sytości) wzrasta wraz ze zwiększaniem się stężenia leptyny. W warunkach fizjologicznych skutkuje to spadkiem łaknienia. Jednak wśród pacjentów otrzymujących niektóre leki neuroleptyczne (np. chlorpromazynę, risperidon) obserwuje się wzrost ilości tkanki tłuszczowej mimo podwyższonego stężenia leptyny. Sugeruje to istnienie ośrodkowej leptynooporności. Wraz z greliną działanie pobudzające pobieranie pokarmu mają oreksyny: neuropeptydy biorące udział m. in. w regulacji homeostazy energetycznej. Aktywność neuronów produkujących oreksyny (obszar boczny podwzgórza) jest pobudzana przez głodzenie, hipoglikemię, ale i towarzyszy kuracji niektórymi lekami neuroleptycznymi, np. kłozapiną, podczas gdy inne leki przeciwpsychotyczne nie mają takiego działania (haloperidol, ziprasidon) (Fadel i wsp., 2002).

Wzrost masy ciała skorelowany z redukcją w skali PANSS wyjaśniano w oparciu o towarzyszące ustępowaniu objawów choroby większe zainteresowanie i dbałość o własną osobę, wzrost motywacji i aktywności, co znajdowało wyraz we wzroście apetytu. Nie tłumaczy to jednak zmian, które wykazaliśmy w naszej pracy już po 4 tygodniach leczenia.

## OGRANICZENIA NINIEJSZEGO BADANIA

Najważniejszym ograniczeniem interpretacji wyników obecnej pracy jest niewielka liczebność badanej grupy, szczególnie widoczna przy podziale na podgrupy według zaleconego leczenia. Ponadto zastrzeżenia może budzić brak randomizacji. Pacjenci otrzymywali taki lek neuroleptyczny, którego profil działania najlepiej odpowiadał prezentowanym przez nich objawom. Efektem tego zjawiska jest różna liczebność podgrup pacjentów według ordynowanego leku. Nie bez znaczenie jest też szeroki przedział wiekowy pacjentów: od 18 do 70 r.ż. Może to utrudniać ocenę metabolicznych działań niepożądanych, gdyż wiadomo, że niektóre z nich (np. wzrost masy ciała w trakcie kuracji risperidonem czy olanzapiną) mogą częściej pojawiać się w młodszych grupach wiekowych (Fleischaker i wsp., 2007). Choć w oddziale pacjenci otrzymywali zrównoważone diety, to brak informacji o diecie stosowanej przez pacjentów przed hospitalizacją może wpłynąć na interpretację zmian parametrów metabolicznych.

## WNIOSKI

Niniejszy artykuł stanowi potwierdzenie obserwacji, iż działania metaboliczne towarzyszą od początku terapii wybranymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pojawienie się wzrostu masy ciała w czasie leczenia olanzapiną może być predykatorem korzystnej odpowiedzi na leczenie. Korelacja efektywności tych leków z niektórymi z działań metabolicznych zwraca uwagę na konieczność wczesnych interwencji profilaktycznych.

## PIŚMIENNICTWO

- Ascher-Svanum H. Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 110-117.
- Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon B. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 3-16.
- Bai Y-M, Lin C-C, Chen J-Y, Su T-P, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1276-1279.
- Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 231-239.
- Bustillo JR, Buchanan RW, Isirih D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 817-819.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J i wsp. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharm* 2002; 22: 244-251.
- Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002; 22: 6742-6746.
- Fleischaker C, Heiser P, Hemighausen K, Herpertz-Dahlamann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C i wsp. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 2007; 2: 273-280.
- Gerlach J, Koppelhus P, Helweg E, Monrad A. Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 410-424.
- Gupta S, Dronev T, Al-Samarrai S, Keller P, Frank B. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 273-274.
- Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 689-690.
- Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgs P, Downs M. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 68-72.
- Lipkovich I, Jacobson JG, Hardy TA, Poole Hoffmann V. Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 78.
- Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003; 59: 19-27.
- Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K i wsp. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 106-110.
- Perry P, Argo T, Carnahan R, Lund B, Holman T, Ellingrod V i wsp. The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacology* 2005; 25: 250-254.
- Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C i wsp. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1058-1060.
- Singh MM, De Dios LV, Klein NS. Weight as a correlate of clinical response to psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1970; 11: 562-570.
- Treuer T, Karagianis J. Is hunger a driver of the cognitive development? *Neuropsychopharmacol* 2006; 31: 2326-2327.
- Treuer T, Karagianis J, Hoffmann VP. Can increased food intake improve psychosis? A brief review and hypothesis. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 270-272.
- Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 157-160.

*Adres korespondencyjny:*

*dr n. med. Katarzyna Olszewska*

*Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych*

*ul. Poznańska 15, Gniezno*

*tel. 603 576 747*

*e-mail: k\_olszewska@vp.pl*