

Praca pogładowa

Review

MAREK KRZYSTANEK¹, ARTUR PAŁASZ², IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK¹,
RYSZARD WIADERKIEWICZ², MARCIN KAMIŃSKI²

Fizjologiczne mechanizmy regulacji łaknienia i farmakologiczne zapobieganie otyłości spowodowanej olanzapiną

Physiological mechanisms of appetite regulation and pharmacological prophylaxis of olanzapine-induced obesity

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Katedra Morfologii, Zakład Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Leczenie neuroleptykami zwiększa ryzyko przyrostu masy ciała. Wydaje się, że jest ono największe w przypadku klozapiny i olanzapiny. Przyrost masy ciała występuje u około 57-58% osób pobierających olanzapinę. Mechanizmy przyrostu masy ciała w trakcie kuracji neuroleptycznej nie zostały w pełni poznane i wymagają dalszych badań.

Celem autorów był przegląd wiedzy o regulacji apetytu i potencjalnych mechanizmów przyrostu masy ciała w trakcie kuracji neuroleptycznej, ze szczególnym uwzględnieniem olanzapiny. Przedstawiono również podsumowanie farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia wzrostu łaknienia, skojarzonego z leczeniem neuroleptycznym.

Analiza obecnego stanu wiedzy wskazuje, iż jak dotąd nie ma przekonujących dowodów na hipotetycznie możliwe różnice między olanzapiną w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i standardowych tabletek doustnych we wpływie na przyrost masy ciała. W związku z potwierdzonym, korzystnym efektem korygującym orektyczny wpływ olanzapiny potrzeba jest dalszych badań klinicznych metforminy, topiramatu, reboksetyny i aripiprazolu oraz być może również nizatydyny i amantadyny.

SUMMARY

Neuroleptic treatment increases a risk of body weight gain. It seems the risk is highest during clozapine and olanzapine treatment. Body mass gain is shown in 57-58% of patients treated with olanzapine. Mechanisms of body mass gain, accompanying neuroleptic treatment are not fully understood and require further research.

Authors aimed at review of knowledge about appetite regulation and potential mechanisms of body weight gain with the special regard to olanzapine. Summary of pharmacological methods of prophylaxis and treatment of appetite increase, accompanying neuroleptic treatment is also presented.

Analysis of contemporary knowledge indicates that so far there is no convincing evidence of potential difference in an influence of orally dissolving pills and standard oral tablets forms of olanzapine on body weight gain. In relation to confirmed beneficial effect, correcting the orectic influence of olanzapine, further studies on metformin, topiramate, reboxetine and aripiprazole and perhaps on nizatidine and amantadine are necessary.

Słowa kluczowe: regulacja łaknienia, przyrost masy ciała, olanzapina

Key words: appetite regulation, body weight gain, olanzapine

Leczenie neuroleptykami zarówno klasycznymi jak i atypowymi zwiększa ryzyko przyrostu masy ciała (Leucht i wsp., 2009). Wydaje się, że ryzyko to jest związane najbardziej z kłozapiną i olanzapiną, i zależy od stężeń tych leków w surowicy krwi (Simon i wsp., 2009). W istocie, jak pokazuje piśmiennictwo, leczenie olanzapiną jest często związane z przyrostem masy ciała, przykładowo w badaniu Persons'a i wsp. (2009) przyrost masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną wystąpił u 57% osób, a wg bazy Cochrane częstość ta wynosi 56% (Jayaram i wsp., 2006). Ostatecznie wskazuje się, że temat zmian metabolicznych w przebiegu leczenia neuroleptykami nie jest jeszcze do końca poznany i wymaga prowadzenia dalszych badań (Simon i wsp., 2009).

Celem autorów był przegląd potencjalnych mechanizmów przyrostu masy ciała w trakcie kuracji neuroleptycznej, ze szczególnym uwzględnieniem olanzapiny, oraz podsumowanie farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia wzrostu łaknienia, skojarzonego z leczeniem neuroleptycznym.

MECHANIZMY ZWIĘKSZANIA MASY CIAŁA PRZEZ NEUROLEPTYKI

Regulacja masy ciała jest złożonym zjawiskiem neurofizjologicznym i hormonalnym, ściśle powiązaniem z procesami kontroli homeostazy energetycznej organizmu, realizowanymi przez wyspecjalizowane obszary podwzgórza. Pierwzoplanową i nadrzędną rolę odgrywają tu, ułożone symetrycznie względem brzusznej części komory III mózgowia, jądra łukowate (ARC), będące skupiskami komórek nerwowych pozbawionych bariery krew-mózg oraz wykazujących wrażliwość na zmiany składu płynu mózgowo-rdzeniowego (Dietrich i Horvath, 2009; Norsted i wsp., 2008). Owe osobliwości anatomiczne sprawiają, że neurony ARC są w stanie odbierać, przy udziale specyficznych receptorów, regulatorowe sygnały hormonalne w postaci docierających wraz krwią cząsteczek leptyny, peptydu syntezowanego przez adipocyty, greliny produkowanej głównie przez komórki endokrynowe gruczołów żołądkowych, jak również insuliny, cholecystokininy (CCK), peptydu YY (PYY). Są one też zdolne do „orientacji” w zakresie aktualnego stężenia glukozy, jej metabolitów i zapewne szeregu innych substancji obecnych w surowicy, włącznie z lekami (Morris i Rui, 2009). W strukturze jądra łukowatego zidentyfikowano dwie, przeciwstawne funkcjonalnie, lecz wzajemnie współzależne populacje neuronów. Pierwszą z nich tworzą komórki syntezujące jednocześnie dwa czynniki pobudzające jedzenie (oreksygenne), powiązane z odczuwaniem głodu, neuropeptyd Y (NPY) oraz białko pokrewne Agouti (AgRP). Neurony te obdarzone są receptorami dla oreksyn; OX1R i OX2R oraz charakteryzują się koekspresją kwasu γ -aminomasłowego (GABA), co dowodzi,

iż pełnią one rolę hamującą w sieci neuronalnej podwzgórza (Abizaid i Horvath, 2008). Drugą grupę stanowią natomiast peptydergiczne neurony wykazujące ekspresję proopiomelanokortyny (POMC) i jej potranslacyjnych produktów -melanotropiny (-MSH) oraz peptydu regulowanego kokainą-amfetaminą (CART), będące czynnikami anoreksygennymi, hamującymi jedzenie i wyzwalającymi uczucie sytości. W warunkach fizjologicznych komórki te są stale hamowane przy udziale GABA, syntezowanego przez sąsiadujące z nimi neurony NPY/AgRP (Dietrich i Horvath, 2009; Zigman i Elmquist, 2003). Stymulujący wpływ na komórki POMC/CART wykazuje natomiast serotonina, która łącząc się z receptorami 5-HT_{2c} obecnymi w ich błonach, powoduje wzrost ekspresji POMC, czego efektem jest zwiększenie syntezy i wydzielania -MSH (Lam i wsp., 2008). Jednym z możliwych wyjaśnień stymulacji jedzenia oraz wzrostu masy ciała pacjentów leczonych olanzapiną i kłozapiną, jest antagonistyczne działanie tych leków na receptory 5-HT_{2c} podwzgórza (Kirk i wsp., 2009). W grzbietowej strefie jądra łukowatego zidentyfikowano również neurony wykazujące ekspresję greliny, których pobudzające aksony zaopatrują bogate w swoiste receptory GSHR perykariony i wypustki komórek NPY/AgRP (Shioda i wsp., 2008).

Zdecydowana większość aksonów obydwu populacji neuronów ARC dociera do komórek jądra przykomorowego (PVN), gdzie wywiera silny efekt fizjologiczny w zakresie kontroli przyjmowania pokarmu i termoregulacji, część jednak zmierza do obszarów podwzgórza brzuszno-przyśrodkowego (VMH), grzbietowo-przyśrodkowego (DMH) oraz bocznego (LH) (Bouret i wsp., 2004). Komórki POMC/CART wysyłają również aksony, biegnące bezpośrednio do jądra pasma samotnego (NTS). Neurony PVN i VMH wykazują ekspresję receptorów neuropeptydu Y typu Y1 oraz receptorów melanokortynowych MC3 i MC4, celem ich aksonów są komórki jądra pasma samotnego (NTS), ośrodka bezpośrednio regulującego proces konsumpcji pożywienia. Syntezowane przez neurony jądra łukowatego białko AgRP wykazuje cechy antagonisty receptorów melanokortynowych komórek VMH. Neurony tej okolicy podwzgórza obdarzone są ponadto receptorami dla leptyny, insuliny, oreksyn oraz hormonu koncentrującego melaninę (MCH) typu MCH1R. W obszarze VMH lokuje się szczególnie duża liczba neuronów wykazujących ekspresję czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), substancji hamującej apetyt, działającej poprzez swoisty receptor TrkB (Unger i wsp., 2007). Komórki syntezujące BDNF zidentyfikowano również w innych okolicach podwzgórza jak DMH, PVN i LH. Neurony PVN i VMH charakteryzuje również ekspresja receptorów histaminowych H1 i H2. Histamina, której źródłem są m.in. neurony tylnego podwzgórza jest mediatorem o działaniu anoreksygennym, efektem farmakologicznej blokady receptorów histaminowych VMH jest znaczne pobudzenie przyjmowania pokarmu (Chiba i wsp.,

2009). Atypowe leki antypsychotyczne, kłozapina i olanzapina wykazują charakter antagonistów receptora H1, co może być jedną z przyczyn wzrostu masy ciała leczonych nimi pacjentów psychiatrycznych. Istnieją też sugestie, że substancje te mogą być agonistami receptorów H3, zidentyfikowanych w przednim podwzgórzu. Receptor H3 jest przede wszystkim presynaptycznym autoreceptorem neuronów histaminergicznych, jego aktywacja skutkuje hamowaniem syntezy i uwalniania tego neuromediatora. Zaobserwowano jednak, że szereg neuronów aminergicznych i cholinergicznych wykazuje ekspresję receptora H3, którego pobudzenie skutkuje supresją uwalniania tych istotnych neurotransmiterów, czego skutkiem jest pobudzenie pobierania pokarmu i przyrost masy ciała. Można zatem przypuszczać, że oreksygenne efekty leków antypsychotycznych, wykazujących powinowactwo do receptorów histaminowych realizowane są również w ten pośredni sposób (Deng i wsp., 2010).

Podwzgórze boczne zawiera natomiast dwa niezwykle interesujące i unikalne typy neuronów: komórki syntezujące oreksyny A i B (hipokretyny), oraz komórki produkujące hormon koncentrujący melaninę (MCH). Obydwa rodzaje komórek wykazują ekspresję receptorów kanabinoidowych CB1. Endogenne ligandy tego receptora: anandamid (ANA), 2-arachidonoglicerol (2-AG) i oleamid, są czynnikami o charakterze silnie oreksygenym (Soria-Gómez i wsp., 2007). Zaobserwowano, że rimonabant, antagonistą CB1, powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanego pożywienia i w konsekwencji spadek masy ciała (Chambers i wsp., 2004).

Neurony oreksynergiczne są hamowane przez NPY, wysyłają one wsteczne projekcje do neuronów NPY/AgRP jądra łukowego oraz aksony wiodące do NTS (Fu i wsp., 2004). Komórki te wywołują promujące jedzenie efekty fizjologiczne za pośrednictwem obecnych w LH neuronów glutaminergicznych, działających poprzez receptory NMDA (Doane i wsp., 2007). Czynnikiem hamującym aktywność neuronów oreksynergicznych jest również adenylozyna, komórki te wykazują ekspresję receptorów A1 (Liu i Gao, 2007). Peptydy syntezowane przez wymienioną populację komórek nerwowych docierają do wielu okolic mózgowia. MCH jest hormonem o bardzo silnym działaniu oreksygenym, któremu przypisuje się często wiodącą rolę w patogenezie otyłości, stymuluje on lipogenezę w wątrobie i tkance tłuszczowej żółtej, obniżając jednocześnie aktywność metaboliczną tkanki tłuszczowej brunatnej (Kowalski i wsp., 2006; Ito i wsp., 2003). Zaobserwowano, że przedłużona iniekcja MCH do płynu mózgowo-rdzeniowego gryzoni wywołuje otyłość (Gomori i wsp., 2003). Niezwykle wartościowe z punktu widzenia patofizjologii zaburzeń odżywiania jest doniesienie, że wrażliwość szczurów na MCH jest płciowo-zależna i ulega istotnym zmianom w różnych fazach cyklu miesięcznego samic (Santollo i Eckel, 2008). Najnowsze badania farmakologicznej strategii zwalczania

otyłości koncentrują się w znacznej mierze na poszukiwaniu bezpiecznych i selektywnych antagonistów receptora MCH1 oraz agonistów receptora melanokortynowego MC4 (Jeon i Cheon, 2009). Zupełnie nowy, niemniej dalece obiecujący kierunek badań wyznacza postulowany udział komórek glejowych w kontroli procesów odżywiania, stwierdzono bowiem, że astrocycy podwzgórza szczura wykazują ekspresję receptorów leptyny, która wzrasta w stanie otyłości (Hsuchou i wsp., 2009).

Aby precyzyjnie opisać, zjawisko ośrodkowej kontroli pobierania pokarmu należy stale pamiętać, że regulacyjne sieci neuronalne podwzgórza nie funkcjonują w osamotnieniu, przeciwnie są one włączone w szlaki nerwowe, w których udział biorą inne, anatomicznie bardziej oddalone struktury mózgowia m.in. kora przedczołowa (PFC), jądro półleżące (NAc), ciało migdałowe i pole brzuszne nakrywki (VTA). Hamujące neurony GABA-ergiczne, obecne w zewnętrznej części jądra półleżącego (NAcS), docierają do bocznego podwzgórza, gdzie za pośrednictwem receptorów GABAA wywierają efekt anoreksygeny. Do NAcS docierają natomiast aksony dopaminergicznych neuronów VTA oraz liczne glutaminergiczne projekcje biorące swój początek w PFC, strukturach układu limbicznego i wzgórzu. Dopamina hamuje GABA-ergiczne neurony NAcS, działając na ich receptory D1 i D2, co skutkuje pobudzeniem pobierania pokarmu, glutaminian natomiast wiążąc się z jonotropowymi receptorami AMPA/kainianowymi, wywołuje efekt przeciwny (Stratford i Kelley, 1999). Nie można też pominąć faktu, że liczne neurony NAcS wykazują ekspresję receptorów opioidowych μ , których endogenne agoniści generalnie manifestują efekt oreksygeny (Echo i wsp., 2001). Podobne działanie wykazuje acetylocholina, działająca za pośrednictwem receptorów muskarynowych M1 (Pratt i Blackstone, 2009). Obydwa opisane poprzednio typy neuronów obecnych w LH (oreksynergiczne i MCH-ergiczne) otrzymują ponadto hamujące projekcje z ciała migdałowego (Nakamura i wsp., 2009). Istotną funkcję pełni również dwukierunkowy opioidowy szlak neuronalny, łączący ciało migdałowe z jądrem pasma samotnego (NTS), w którym kluczową rolę przypisuje się receptorom μ -opiodowym (Giraudou i wsp., 1998).

Obecność owych powiązań jednoznacznie dowodzi, iż zarówno jedzenie jak odczuwanie głodu i sytości, to zjawiska neurofizjologiczne sprzężone z ośrodkowym układem nagrody, włączone w regulujące emocjonalny aspekt konsumpcji szlaki układu limbicznego, kontrolowane na różnych poziomach organizacji mózgowia i w konsekwencji zdecydowanie bardziej złożone niż pierwotnie przypuszczano.

Odbiciem złożonej natury regulacji głodu i sytości jest liczba hipotez, tłumaczących wpływ neuroleptyków takich jak olanzapina na wzrost masy ciała. Oprócz wspomnianych wcześniej, rozważa się jeszcze następujące mechanizmy po-neuroleptycznego wzrostu masy ciała (Bazire, 2005):

- sedacja może powodować zmniejszenie aktywności i prowadzić pośrednio do tycia; wykazano iż w zapobieganiu i leczeniu otyłości ważne znaczenie odgrywa edukacja pacjenta, dotycząca możliwości przyrostu masy ciała w trakcie leczenia i sposobów jej ograniczenia, stosowania ćwiczeń fizycznych i zmiany diety (Stauffer i wsp., 2009),
- wzrost pragnienia wywołany działaniem cholinolitycznym neuroleptyku może prowadzić do zwiększonego przyjmowania płynów, a przez to zwiększonego przyjmowania kalorii,
- spowolnienie metabolizmu, prawdopodobnie w postaci osłabienia spalania tłuszczów i wodorowęglanów,
- działania receptorowe neuroleptyków, wzrost łaknienia związane ze wspomnianym blokowaniem receptorów serotoninowych typu 2C i H3 w podwzgórzu oraz blokowaniem receptorów histaminowych typu 1, ale również receptorów 5-HT_{2A} i być może receptorów dopaminowych typu 2,
- zaburzenia w regulacji neuropeptydów (zwiększenie poziomu leptyny) również cytokin (czynnik nekrozy nowotworów, TNF-alfa), reduktyny i cholecystokiny,
- indukcja odkładania się tłuszczu w jamie brzusznej, związana prawdopodobnie z zaburzeniami poziomu leptyny,
- zatrzymanie płynów na obwodzie organizmu,
- zaburzenia hormonalne (hiperprolaktynemia, hipotyzolemia, zaburzenia wydzielania insuliny).

KOREKCJA PRZYROSTU MASY CIAŁA POPRZEZ ZMIANĘ POSTACI FARMACEUTYCZNEJ NEUROLEPTYKU

W ostatnim czasie pojawiło się kilka doniesień, świadczących o możliwości zmniejszenia ryzyka wzrostu masy ciała przez leki takie jak klopazyna (Roose i wsp. 2003), lek przeciwdepresyjny – mirtazapina (Roose i wsp. 2003) oraz olanzapina za pomocą zmiany postaci tabletki ze standardowej na formę rozpuszczalną w jamie ustnej.

Olanzapina jest chemicznie pochodną dibenzodiazepiny. Blokuje ona receptory serotoninowe typu 2A i C, typu 3, typu 6, dopaminowe typu 1-5, muskarynowe typu 1-5, noradrenergiczne alfa 1 i histaminowe typu 1. Analiza charakterystyki formuły ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (ang. *orally disintegrating tablets*, ODT) w porównaniu ze standardowymi tabletkami (ang. *standard oral tablets*, SOT) wskazuje, iż są one biorównoważne i mają podobną farmakokinetykę. Potwierdzają to obiektywne badania farmakokinetyki obu formuł – nie ma różnic T_{max} i C_{max} pomiędzy formą ODT i SOT (Markowitz i wsp., 2006).

Postaci te mogą jednak różnić się w działaniu klinicznym. Przykładowo, w badaniu naturalistycznym (n=454)

Czekalla i wsp. (2007) olanzapina w formie ODT powodowała więcej objawów niepożądanych niż forma SOT, odpowiednio 6,5% i 2,9%.

Różnice w działaniu postaci ODT i SOT olanzapiny są trudne do wyjaśnienia. Jedną z hipotez uwzględnia odmienności we wchłanianiu żołądkowo-jelitowym obydwu form leku. Olanzapina w formie ODT miałaby się wcześniej wchłaniać poprzez błonę śluzową jamy ustnej, a do żołądka docierałaby mniejsza porcja niż w przypadku postaci SOT. Ponieważ cząsteczka olanzapiny ma charakter zasadowy, w warunkach niskiego pH soku żołądkowego jest ona silnie zjonizowana, a co za tym idzie jej wchłanianie w błonie śluzowej narządu jest minimalne. Zasadnicza, farmakologicznie istotna, absorpcja olanzapiny zachodzi dopiero w świetle jelita cienkiego, gdzie panuje środowisko alkaliczne, sprzyjające wchłanianiu niezjonizowanej formy leku.

Wchłanianie olanzapiny ODT nie jest natychmiastowe. Po przyjęciu olanzapiny ODT w ciągu pierwszych minut lek jest wykrywalny w surowicy krwi jedynie u 5% pacjentów (Markowitz i wsp., 2006). Po 15 minutach lek jest obecny w surowicy krwi u 79% osób przyjmujących postać ODT (SOT – 0%), a po godzinie 52% pacjentów, przyjmujących formę ODT, ma większe stężenia olanzapiny w surowicy krwi w porównaniu z formą tradycyjną (Markowitz i wsp., 2006). Wg pewnej koncepcji pozajelitowe wchłanianie olanzapiny w znacznym stopniu eliminuje powstawanie aktywnych metabolitów leku: 10-N-glukuronianu oraz 4'-N-demetyloolanzapiny w obrębie systemu trawiennego (Arranz i wsp., 2007). Substancje te mogą potencjalnie oddziaływać z receptorami obrębie OUN, dając efekty odmienne w stosunku do leku macierzystego (Callaghan i wsp., 1999). Są to jednak dociekania spekulatywne. Jeżeli olanzapina w postaci ODT byłaby wcześniej wchłaniana niż w postaci SOT, w mniejszym stopniu wiązałby się również z receptorami 5-HT_{2C} w odźwierniku (Karagianis i wsp., 2008). Potrzebna jest większa liczba badań różnic we wchłanianiu i metabolizmie obu postaci olanzapiny.

Teoretycznie rozważa się również możliwość potencjalnej stymulacji przez formę ODT pewnych typów receptorów smaku w jamie ustnej i górnym odcinku przewodu pokarmowego. Jeżeli wchłaniałaby się ona bardziej w proksymalnym odcinku przewodu pokarmowego, miałyby to w większym stopniu uaktywniać sprzężenie zwrotne i szybciej wzbudzać poczucie sytości (Karagianis i wsp., 2008). Szlaki nerwowe, zainicjowane w receptorach smakowych języka zmierzają do jądra pasma samotnego (NST), które, jak już wcześniej pisano, jest bezpośrednio neurostrukturalnie połączone z jądrami podwzgórza regulującymi proces przyjmowania pokarmu, związanymi czynnościowo z generowaniem stanu głodu i sytości. Zaobserwowano, że skutkiem stymulacji receptorów języka przez pewne substancje o silnym smaku m.in. NaCl i chinina, jest znaczne zwiększenie syntezy i uwalniania histaminy, czynnika

anoreksygennego, w jądrach przednich podwzgórza, a substancje słodkie mogą wywoływać efekt przeciwny (Treesukosol i wsp., 2003). Nie można, w związku z tym wykluczyć hipotezy, że olanzapina może również (w pierwszej fazie wchłaniania) funkcjonować zgodnie z tym scenariuszem, co mogłoby tłumaczyć zmniejszony przyrost masy ciała u pacjentów przyjmujących ten lek postaci ODT. Mechanizm ten może być jednak w sprzeczności z przeciwhistaminowym działaniem olanzapiny, czego efektem, w myśl jednej z zaprezentowanych poprzednio interpretacji, jest wzrost masy ciała podczas leczenia olanzapiną. Wyjaśnienia wymagałoby, czy w przypadku olanzapiny ODT przeważałoby działanie pro- czy antyhistaminowe w OUN.

Jak wskazują badania eksperymentalne, w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy obecne są receptory serotoninowe 5-HT₁, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3E}, 5-HT₄ (Tack i wsp., 2007), pośredniczące w regulacji napięcia ściany mięśniowej żołądka, związanej z uczuciem sytości (Eberle-Wang i wsp., 1994). Istnieją między innymi sugestie, że wpływ leków neuropsychiatrycznych m.in. paroksetyny na stan napięcia błony mięśniowej przewodu pokarmowego, związany jest z funkcjonowaniem receptorów 5-HT₁ w żołądku i dwunastnicy (Tack i wsp., 2003). Można sugerować, że efektem podania olanzapiny w postaci ODT jest mniejsza porcja leku docierająca do żołądka, a przez to mniejszy wpływ leku na receptory serotoninowe żołądka i zakłócenie w odczuwaniu sytości. Wy tłumaczeniem potencjalnie mniejszego wpływu postaci ODT na przyrost masy ciała mógłby być krótszy wpływ leku na receptory 5-HT₃, regulujące poczucie sytości (Karagianis i wsp., 2008). Dociekania te są jednak czysto teoretyczne i nieudowodnione.

Nie u wszystkich osób leczonych olanzapiną forma ODT zapobiega przyrostowi masy ciała – możliwe są różnice indywidualne związane ze sposobem przyjmowania formy ODT (z jedzeniem, płynem lub bez), jak również hipotetyczne różnice genetyczne, warunkujące odmienną budowę receptorów 5-HT_{2C}. Wykazano, iż osoby z allelem T rzadziej przybierają na wadze w czasie kuracji olanzapiną niż osoby z allelem C (Karagianis i wsp., 2008).

BADANIA KLINICZNE OLANZAPINY ODT I SOT

Postać ODT badano zarówno u zdrowych osób, jak również u pacjentów psychiatrycznych. Żeby sprawdzić hipotetyczną różnicę w działaniu olanzapiny ODT i SOT, przez 8 dni podawano 10 mg olanzapiny 10 zdrowym osobom. Metodą ślepej próby randomizowano ich do formy SOT i ODT olanzapiny. W porze śniadania oraz obiadu mierzono poziom białek trzustki, glukagonu, greliny i cholecystokininy w surowicy krwi. Jedynie stężenie greliny w porze obiadu i cholecystokininy w porze śniadania uległy zwiększeniu. Nie obserwowano żadnych różnic we wzro-

stach greliny i cholecystokininy pomiędzy olanzapiną ODT i SOT. To krótkoterminowe badanie nie pozwala wykluczyć możliwości powodowania oporności na insulinę przez olanzapiną (Vidarsdottir i wsp., 2009).

W innym badaniu, tego samego zespołu naukowców, analizowano uwalnianie prolaktyny i kortyzolu pod wpływem olanzapiny u 12 zdrowych osób. Żeby porównać formę ODT i SOT, były one randomizowane z placebo w grupie badanej. Przez 8 dni ochotnicy pobierali lek w dawce 10 mg/d, a ósmego dnia co 10 minut przez 12 godzin pobierano od nich próbki krwi do pomiaru stężeń hormonów. Wyniki ujawniły podwyższone stężenie prolaktyny i obniżony poziom kortyzolu. Nie wykazano różnic pomiędzy dwoma badanymi formami olanzapiny – obie powodowały takie same zmiany hormonalne. Obie formuły olanzapiny powodowały oporność na insulinę. Badanie było zbyt krótkie, dlatego nie odnotowano zmian w ilości tkanki tłuszczowej u badanych osób (Vidarsdottir i wsp., 2009).

Opisano kazuistyczne przypadki pacjentów, u których zmiana formy stosowanej u nich olanzapiny z postaci SOT na ODT spowodowała znaczący spadek masy ciała. Przykładowo, w jednym przypadku pacjent otrzymywał 20 mg/d, w drugim 15 mg/d, a spadek masy ciała wynosił odpowiednio 14 i 15 kg i utrzymywał się przez 12 miesięcy. Badacze nie byli w stanie zaproponować naukowego wyjaśnienia dla tych obserwacji. W ich opinii potrzebne są badania tego problemu na większej populacji badanych z użyciem wiarygodnej metodologii (Kozumplik i wsp., 2009).

Przeprowadzono kilka badań naturalistycznych, w których porównywano wpływ formy ODT i SOT na przyrost masy ciała w czasie leczenia. W badaniu de Haan'a i wsp. (2004) przebadano 18 pacjentów, leczonych olanzapiną z powodu zaburzeń schizofrenicznych. Po 4 miesiącach wykazano statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupą leczoną olanzapiną SOT (średni przyrost masy ciała 3,7 kg) i ODT (średni spadek masy 10,3 kg). Ograniczeniem wiarygodności uzyskanych wyników jest naturalistyczny charakter, brak randomizacji, zaślepienia oraz mała grupa badana. Co warto podkreślić, pacjenci, pobierający postać SOT mieli wyjściowo niższy BMI, co jak wiadomo jest czynnikiem ryzyka przyrostu masy ciała w czasie leczenia neuroleptykami (Stauffer i wsp., 2009).

W odniesieniu do badań naturalistycznych, metaanaliza dotychczasowych badań skuteczności neuroleptyków, przeprowadzona przez Leucht'a i wsp. (2009) pokazała nierzetelność wyników badań, prowadzonych bez metody podwójnie ślepej próby i faworyzowanie neuroleptyków drugiej generacji, zwłaszcza w odniesieniu do olanzapiny i kwetiapiny. Badanie naturalistyczne ma charakter otwarty, pacjent poinformowany że pobiera lek, który może być związany z mniejszym przyrostem masy ciała, może zwracać większą uwagę na zapobieganie otyłości (zdrowy tryb życia, aktywność fizyczna, przestrzeganie diety), z kolei

pacjent pobierający klasyczną tabletkę ze świadomością, że może ona powodować większy przyrost może być pozbawiony optymizmu terapeutycznego i mniej zmotywowany do zapobiegania otyłości. Również lekarz może w sposób intencjonalny podchodzić do wyników, sugerując się wypowiedziami pacjenta, wpisując masę ciała na podstawie relacji od pacjenta (w badaniach otwartych nie ma kontroli nad prowadzeniem rzetelnej dokumentacji medycznej).

W kolejnym badaniu naturalistycznym uczestniczyło 33 osoby, u których w czasie leczenia olanzapiną SOT wystąpił przyrost masy ciała. Wyniki były niejednoznaczne, większość pacjentów raportowała brak spadku lub brak zmiany przyrostu masy ciała, u 30% obserwowano jej dalszy wzrost.

Interesujące badanie przeprowadził Fawver i wsp. (2006), obserwując zmiany masy ciała u pacjentów leczonych od początku formą ODT (Karagianis i wsp., 2008). W badaniu tym uczestniczyło w sumie 58 pacjentów z różnymi diagnozami (schizofrenia, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe). Przyrost masy ciała wystąpił u 33% pacjentów, nie był on znacząco większy niż w badaniach klinicznych olanzapiny z placebo (Karagianis i wsp., 2008). Odnotowano ponadto różnice we wzroście masy ciała zależne od płci – kobiety, pobierające olanzapinę ODT miały większą tendencję do tycia niż mężczyźni.

W kolejnym badaniu otwartym analizowano retrospektywnie 38 przypadków pacjentów z pierwszorazową psychozą (Arranz i wsp., 2007). Pacjenci byli randomizowani do leczenia olanzapiną ODT lub SOT, okres obserwacji w warunkach kontrolowanych (pobyt na oddziale, podobna dieta i aktywność fizyczna) wynosił 6 tygodni. Wykazano statystycznie większy przyrost masy ciała w grupie leczonej olanzapiną SOT (średnia 6,4 kg) niż ODT (średnia 3,3 kg).

Przeprowadzono również duże jednoroczne naturalistyczne badanie, mające na celu obserwację różnic we wpływie zmiany olanzapiny z formy SOT na ODT. W badaniu wzięło udział 26 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Masa ciała była mierzona po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Okazało się, że znaczący spadek masy ciała obserwowano już po 3 miesiącach od zmiany formuły olanzapiny, a po 12 miesiącach średni spadek masy ciała wynosił 2,7 kg. Ciekawe, że pacjenci leczeni większymi (>20 mg/d) dawkami olanzapiny uzyskiwali większe spadki masy ciała niż pacjenci na mniejszych dawkach (<20 mg/d). Wnioskiem z tego badania jest możliwość uzyskania znacznego spadku masy ciała przy przestawieniu pacjentów z olanzapiny SOT na ODT, bez konieczności zmiany dawki (Chawla i Luxton-Andrew, 2008). Natomiast słabym punktem metodologii badania jest jego naturalistyczny charakter, co może zmniejszać wiarygodność wyników.

W innym badaniu klinicznym podawano olanzapinę adolescentom chorującym na schizofrenię. 16 osób pobierało olanzapinę w formule ODT, a 10 osób – SOT. Bada-

nie trwało 12 tygodni. Znacząco większe przyrosty masy ciała obserwowano u osób leczonych olanzapiną SOT w porównaniu do ODT, odpowiednio 8,9 kg w stosunku do 3,0 kg. Takie same zmiany obserwowano w BMI – wzrost o 1,9 kg/m² dla formy SOT w porównaniu z przyrostem o 1,1 kg/m² w grupie leczonej formułą ODT olanzapiny. W podsumowaniu, olanzapina w tradycyjnej postaci może więc powodować znacznie większy przyrost masy ciała w porównaniu z formą ODT (Crocq i wsp., 2007). Badanie to miało, podobnie jak wszystkie dotąd przedstawione, charakter naturalistyczny.

W pierwszym i jak dotąd jedynym dużym badaniu z podwójnie ślełą próbą, porównującym postać ODT i SOT z placebo, zrandomizowano 149 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych, schizoafektywnych, zespołów schizofrenopodobnych i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Karagianis i wsp., 2009). Badanie trwało 16 tygodni, pacjenci pobierający lek przyjmowali go w dawkach 5-20 mg/d. Żeby zminimalizować kontakt olanzapiny w formie ODT z hipotetycznymi receptorami 5-HT w odźwierniku, pacjentom zalecano, żeby zarówno olanzapina ODT jak i podjęzykowe placebo przetykane były nie wcześniej niż po minucie. W badaniu tym nie wykazano różnic w BMI pacjentów pomiędzy grupą otrzymującą olanzapinę w formie ODT i SOT. Kontrolowany sposób podawania formy ODT w tym badaniu wskazuje iż szybsze wchłanianie olanzapiny ODT i jej oddziaływanie na receptory smaku w jamie ustnej nie mają znaczenia dla jej długoterminowego wpływu na masę ciała. Jednocześnie obserwowano pewne różnice we współpracy w leczeniu i w subiektywnym odczuciu apetytu na korzyść postaci ODT. Ograniczeniem badania było włączanie do niego pacjentów, u których wystąpił już wcześniej przyrost masy ciała w trakcie leczenia olanzapiną.

PRÓBY FARMAKOLOGICZNEJ KOREKCJI OREKTYCZNEGO DZIAŁANIA OLANZAPINY

Jak wskazuje analiza piśmiennictwa, lek przeciwcukrzycowy – metformina może być użyteczna w zapobieganiu jak i redukcji masy ciała, jak również zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze schizofrenią. Działanie to jest szczególnie wyraźne u pacjentów pierwszorazowych, u których metformina może powodować znaczący spadek masy ciała i normalizację profilu glikemii (Bushe i wsp., 2009). W przeprowadzonym w Chinach badaniu, pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii randomizowano do grup leczonych olanzapiną z metforminą (750 mg/d) lub olanzapiną z placebo. Badanie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby przez okres 12 tygodni. W grupie osób, pobierających olanzapinę z metforminą znacząco rzadziej obserwowano przyrost masy ciała oraz oporność na insulinę (Wu i wsp., 2008). Kolejne badanie przeprowadzono

w grupie 80 pacjentów leczonych olanzapiną, którym losowo dodawano metforminę (850-2550 mg/d) lub placebo. Badanie było podwójnie zaślepione i trwało 12 tygodni. U pacjentów w grupie placebo obserwowano statystycznie znamienne spadki masy ciała (średnio o 1,4 kg), tymczasem masa ciała nie zmieniła się znacząco w grupie placebo. W kontekście mechanizmów powstawania otyłości poneroleptycznej interesujące było, iż pacjenci pobierający olanzapinę z metforminą mieli mniejsze stężenia leptyny w porównaniu z grupą placebo (Baptista i wsp., 2007). Podobne efekty obserwowano u osób młodych. W 4-miesięcznym badaniu w grupie 39 adolescentów, leczonych mniej niż 1 rok olanzapiną, risperidonem lub kwetiapiną i z przyrostem co najmniej 10% masy ciała, w sposób losowy dodawano metforminę lub placebo. We wszystkich grupach lekowych obserwowano stabilizację przyrostu masy ciała w porównaniu z jej dalszym wzrostem w grupach z placebo (Klein i wsp., 2006).

Wyniki, dotyczące metforminy, nie są jednak jednoznaczne i wymagają prowadzenia dalszych badań. Przykładowo, w 14-tygodniowym badaniu 40 osób leczonych olanzapiną, randomizowanych do grupy z metforminą (850-1700 mg/d) lub placebo nie obserwowano poprawy parametrów metabolicznych oraz różnic w masie ciała pomiędzy grupami (Baptista i wsp., 2006).

Kolejną substancją o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu otyłości poneroleptycznej jest lek przeciwpadaczkowy topiramatem. Jedno badanie z użyciem tego leku przeprowadzono u adolescentów z rozpoznaniem fazy maniackalnej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej; podzielono ich na dwie grupy – 23 osoby leczone były olanzapiną z topiramatem, a 17 pobierało samą olanzapinę. Badanie miało charakter otwartej próby i trwało 8 tygodni. W grupie z topiramatem przyrost masy ciała był statystycznie mniejszy (średnia 2,6 kg) niż w grupie leczonej samą olanzapiną (średnia 2,6 kg). Nota bene, topiramatem nie powodował augmentacji efektu olanzapiny w leczeniu manii (Henderson i wsp., 2005). W innym badaniu, trwającym 10 tygodni, randomizowanym i podwójnie zaślepionym w grupie otyłych kobiet leczonych olanzapiną (n=43) wykazano, iż połączenie topiramatu z neuroleptykiem powoduje znamienne mniejszy przyrost masy ciała niż w grupie placebo (Nickel i wsp., 2005). Olanzapina z topiramatem może być korzystnym połączeniem w długoterminowym leczeniu zaburzeń psychicznych i w zapobieganiu przyrostowi masy ciała. Badanie takie prowadzono przez 1 rok, ukończyło je 13 pacjentów (Vieta i wsp., 2004). Topiramatem był dobrze tolerowany w tych badaniach. Niepotwierdzone są doniesienia o wzroście ryzyka samobójczego u pacjentów psychiatrycznych, pobierających topiramatem (Bell i wsp., 2009).

Dobre efekty uzyskiwano w próbach dołączenia do olanzapiny innego leku przeciwdepresyjnego – reboksetyny. W badaniu z małą grupą pacjentów (n=26) osoby ze schi-

zofrenią były randomizowane do grupy z reboksetyną (4 mg/d) lub placebo. Odnotowano znacznie mniejszy przyrost masy ciała w grupie z reboksetyną (średnia 2,5 kg) w porównaniu z placebo (średnia 5,5 kg) (Poyurovsky i wsp., 2003). Podobne efekty obserwowano u 59 pierwszorazowych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, uczestniczących w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z placebo. Badanie trwało 6 tygodni, pacjenci pobierali olanzapinę z reboksetyną (4 mg/d) lub placebo. Średni przyrost masy ciała w grupie reboksetyny był znamienne mniejszy (3,31 kg) w porównaniu z grupą placebo (4,91 kg) (Poyurovsky i wsp., 2007). Połączenie to było dobrze tolerowane.

Nizatydyna jest antagonistą receptorów histaminowych typu 2, mającym zastosowanie w leczeniu m.in. choroby wrzodowej żołądka. Przypuszczano, iż lek ten może być pomocny w zapobieganiu i leczeniu otyłości towarzyszącej leczeniu neuroleptykami. W 12-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą porównywano wpływ dodania do olanzapiny nizatydyny (600 mg/d) lub placebo. W tym badaniu nie wykazano różnic w przyroście masy ciała pomiędzy grupami (Assunção i wsp., 2006). W kolejnym badaniu nizatydyny uczestniczyło 59 osób z rozpoznaniem schizofrenii i leczonych olanzapiną. Po okresie obserwacyjnym pacjenci byli randomizowani do grupy pobierającej olanzapinę z nizatydyną i grupy z placebo. U osób pobierających nizatydynę masa ciała zmniejszyła się (średnio o 4,5 kg), natomiast w grupie z placebo wzrosła średnio o 1,8 kg. Podobnie jak w badaniach z metforminą, w grupie nizatydyny obserwowano mniejsze poziomy leptyny w porównaniu z grupą z placebo (Atmaca i wsp., 2003). Niejednoznaczne są wyniki kolejnego badania nizatydyny. 175 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń z kręgu schizofrenii pobierało nizatydynę (600 mg) (podwójnie ślepa próba z placebo). Po 16 tygodniach pacjenci otrzymujący nizatydynę mieli mniejszą masę ciała, efekt ten nie był jednak znamienne statystycznie (Cavazzoni i wsp., 2003).

Kolejną próbą leczenia otyłości w trakcie kuracji poneroleptycznej była sibutramina. Lek ten hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, niestety jest związany z większym ryzykiem incydentów sercowych i nie jest obecnie zalecany. W grupie 37 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, leczonych olanzapiną przez okres co najmniej 4 miesięcy, przez 12 miesięcy badano wpływ sibutraminy na przyrost masy ciała. Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby z placebo. W grupie z sibutraminą obserwowano znacząco większy spadek masy ciała w porównaniu z placebo. Sibutramina powodowała w tym badaniu nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi (średnio 2,1 mm Hg) (Henderson i wsp., 2005). Jednak w innym badaniu, dodanie sibutraminy (10-20 mg/d) do metforminy (850-170 mg/d) osobom leczonym olanzapiną z powodu schizofrenii nie było skuteczne w normalizowaniu parametrów metabolicznych

oraz masy ciała. Badanie to przeprowadzono w małej grupie osób (n=13) (Baptista i wsp., 2008).

Badano możliwość zmniejszenia masy ciała u 30 pierwszorazowych pacjentów leczonych olanzapiną przez dodawanie fluoksetyny lub placebo. Pacjentów randomizowano, badanie było podwójnie zaślepione. Fluoksetyna nie miała wpływu na zmniejszenie przyrostu masy ciała w trakcie kuracji olanzapiną (Poyurovsky i wsp., 2002). Podobnie wyniki uzyskano w kolejnym badaniu, w którym fluoksetynę w dawce 60 mg/d podawano 31 pacjentów metodą podwójnie ślepej próby i z randomizacją. 8-tygodniowa obserwacja pokazała brak skuteczności fluoksetyny w redukowaniu przyrostu masy ciała u pacjentów schizofrenicznych leczonych olanzapiną (Bustillo i wsp., 2003).

Interesujące są próby wykorzystania amantadyny, leku o działaniu przeciwparkinsonowskim i przeciwwirusowym. W jednym z badań klinicznych przez 12 tygodni 21 pacjentów z przyrostem masy ciała po olanzapinie otrzymywało losowo amantadynę lub placebo. Pacjenci otrzymujący amantadynę mieli lekki spadek masy ciała w porównaniu z grupą placebo (Graham i wsp., 2005). Amantadyna w dawce 100-300 mg/d może zmniejszać przyrost masy ciała u niektórych pacjentów, którzy utyli pobierając olanzapinę (Deberdt i wsp., 2005). W badaniu otwartym oceniano również wpływ amantadyny na przyrost masy ciała u 25 pacjentów, którzy przybrali na masie w trakcie kuracji neuroleptycznej. Amantadyna powodowała jedynie nieznamienne spadek masy ciała (Bahk i wsp., 2004).

Donoszono również o kazuistycznych przypadkach pacjentów, leczonych olanzapiną, u których w trakcie leczenia wystąpił przyrost masy ciała, a następnie efekt ten ustąpił po dodaniu innego neuroleptyku – aripiprazolu (Chavez i Poveda, 2006). W innym, 10-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu Henderson'a i wsp. (2009) zaobserwowano, iż dodanie 15 mg aripiprazolu do ustabilizowanej dawki olanzapiny u otyłych pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi, w ciągu 4 tygodni spowodowało znaczny spadek masy ciała w porównaniu do grupy olanzapina/placebo. W tym krótkim okresie leczenia nie zaobserwowano zmian w stężeniu cholesterolu, LDL i HDL, natomiast statystycznie znamienne spadło stężenie trójglicerydów.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zapobieganie i leczenie otyłości poneuroleptycznej w schizofrenii jest jednym z gorących tematów współczesnej psychofarmakoterapii. Duża liczba prowadzonych badań przyniosła jak dotąd wiele odpowiedzi, ale również nowych pytań, wskazujących dalsze kierunki badawcze. Obecny stan wiedzy pozwala na sformułowanie następujących wniosków:

1. Nie ma przekonujących dowodów na hipotetycznie możliwe różnice między olanzapiną ODT i SOT w jej wpływie na przyrost masy ciała.
2. W związku z potwierdzonym, korzystnym efektem korygującym orektyczny wpływ olanzapiny potrzeba jest dalszych badań klinicznych metforminy, topiramatu, reboksetyny i aripiprazolu oraz być może również nizatydyny i amantadyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Abizaid A, Horvarth T. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Regul Pept* 2008; 149: 3-10.
2. Arranz B, San L, Dueñas RM, Centeno M, Ramirez N, Salavert J, Del Moral E. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 11-15.
3. Assunção SS, Ruschel SI, Rosa Lde C, Campos JA, Alves MJ, Bracco OL i wsp. Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 270-276.
4. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 457-461.
5. Bahk WM, Lee KU, Chae JH, Pae CU, Jun T, Kim KS. Open label study of the effect of amantadine on weight gain induced by olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 163-167.
6. Baptista T, Martínez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A i wsp. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 192-196.
7. Baptista T, Rangel N, Fernández V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E i wsp. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 93: 99-108.
8. Baptista T, Uzcátegui E, Rangel N, El Fakih Y, Galeazzi T, Beaulieu S, de Baptista EA. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2008; 159: 250-253.
9. Bazire S. Antipsychotics. W: *Psychotropic Drug Directory*. Bazire S (red), Fivepin, Salisbury, 2005, 190-191.
10. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs* 2009; 23: 281-292.
11. Bouret GS, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic region implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 200; 44: 2797-2805.
12. Bushe CJ, Bradley AJ, Doshi S, Karagianis J. Changes in weight and metabolic parameters during treatment with antipsychotics and metformin: do the data inform as to potential guideline development? A systematic review of clinical studies. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1743-1761.
13. Bustillo JR, Lauriello J, Parker K, Hammond R, Rowland L, Bogenschutz M, Keith S. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 527-529.
14. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 177-193.

15. Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 81-85.
16. Chambers AP, Sharkey KA, Koopmans HS. Cannabinoid (CB)1 receptor antagonist, AM 251, causes a sustained reduction of daily food intake in the rat. *Physiol Behav* 2004; 82: 863-869.
17. Chawla B, Luxton-Andrew H. Long-term weight loss observed with olanzapine orally disintegrating tablets in overweight patients with chronic schizophrenia. A 1 year open-label, prospective trial. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 211-216.
18. Chiba S, Itateyama E, Sakata T, Yoshimatsu H. Acute central administration of imepip, a histamine H3 receptor agonist, suppresses hypothalamic histamine release and elicits feeding behavior in rats. *Brain Res Bull* 2009; 79: 37-40.
19. Crocq MA, Guillon MS, Bailey PE, Provost D. Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 453-454.
20. Czekalla J, Wagner T, Schacht A, Kluge M, Kinon B. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence* 2007; 20: 19-27.
21. de Haan L, van Amelsvoort T, Rosien K, Linszen D. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 389-390.
22. Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, Trzaskoma QN, Carlson CD, Bymaster FP i wsp. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 13-21.
23. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1-4.
24. Dietrich O, Horvath T. Feeding signals and brain circuitry. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1688-1696.
25. Doane DF, Lawson MA, Meade JR, Kotz CM, Beverly JL. Orexin-induced feeding requires NMDA receptor activation in the perifornical region of the lateral hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: 1022-1026.
26. Eberle-Wang K, Braun BT, Simansky KJ. Serotonin contracts the isolated rat pylorus via a 5-HT₂-like receptor. *Am J Physiol* 1994; 266: 284-291.
27. Echo JA, Lamonte N, Christian G, Znamensky V, Ackerman TF, Bodnar RJ. Excitatory amino acid receptor subtype agonists induce feeding in the nucleus accumbens shell in rats: opioid antagonist actions and interactions with mu-opioid agonists. *Brain Res* 2001; 921: 86-97.
28. Fu LY, Acuna-Goycolea C, van den Pol AN. Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by multiple presynaptic and postsynaptic mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system. *J Neurosci* 2004; 6; 24: 8741-8751.
29. Giraudo SQ, Kotz CM, Billington CJ, Levine AS. Association between the amygdala and nucleus of the solitary tract in mu-opioid induced feeding in the rat. *Brain Res* 1998; 802: 184-188.
30. Gomori A, Ishihara A, Ito M, Mashiko S, Matsushita H, Yumoto M i wsp. Chronic intracerebroventricular infusion of MCH causes obesity in mice. Melanin-concentrating hormone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 583-588.
31. Graham KA, Gu H, Lieberman JA, Harp JB, Perkins DO. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1744-176.
32. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 954-962.
33. Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Rogers RC, Fossier PB, Pan W. Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus. *Brain* 2009; 132: 889-902.
34. Ito M, Gomori A, Ishihara A, Oda Z, Mashiko S, Matsushita H i wsp. Characterization of MCH-mediated obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 940-945.
35. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005237.
36. Jeon MK, Cheon HG. Promising strategies for obesity pharmacotherapy: melanocortin-4 (MC-4) receptor agonists and melanin concentrating hormone (MCH) receptor-1 antagonists. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 504-538.
37. Karagianis J, Grossman L, Landry J, Reed VA, de Haan L, Maguire GA i wsp. A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 2009; 113: 41-48.
38. Karagianis J, Hoffmann VP, Arranz B, Treuer T, Maguire GA, de Haan L, Chawla B. Orally disintegrating olanzapine and potential differences in treatment-emergent weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 275-281.
39. Kirk SL, Glazebrook J, Grayson B, Neill JC, Reynolds GP. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT_{2C} and histamine H1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 207: 119-125.
40. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2072-2079.
41. Kowalski TJ, Spar BD, Weig B, Farley C, Cook J, Ghibaudi L i wsp. Effects of a selective melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist on food intake and energy homeostasis in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 535: 182-191.
42. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Weight loss during therapy with olanzapine orally disintegrating tablets: two case reports. *Psychiatr Danub* 2009; 21:72-74.
43. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008; 149:1323-1328.
44. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
45. Liu ZW, Gao XB. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J Neurophysiol* 2007; 97: 837-848.
46. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, Gefroh HA, Wang JS, Zhu HJ i wsp. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 164-171.
47. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 1247-1259.
48. Nakamura S, Tsumori T, Yokota S, Oka T, Yasui Y. Amygdaloid axons innervate melanin-concentrating hormone- and orexin-containing neurons in the mouse lateral hypothalamus. *Brain Res* 2009; 1278: 66-74.
49. Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, Leiberich PK, Kaplan P, Lahmann C i wsp. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 211-217.
50. Norsted E, Gömüç B, Meister B. Protein components of the blood-brain barrier (BBB) in the mediobasal hypothalamus. *J Chem Neuroanat* 2008; 36: 107-121.

51. Parsons B, Allison DB, Loebel A, Williams K, Giller E, Romano S i wsp. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009; 110: 103-110.
52. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R i wsp. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 192: 441-448.
53. Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Weizman R i wsp. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 297-302.
54. 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.
55. Pratt WE, Blackstone K. Nucleus accumbens acetylcholine and food intake: decreased muscarinic tone reduces feeding but not food-seeking. *Behav Brain Res* 2009; 198: 252-257.
56. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB, Rodrigues H; Mirtazapine in the Nursing Home Study Group. Open-label study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 737-746.
57. Santollo J, Eckel LA. The orexigenic effect of melanin-concentrating hormone (MCH) is influenced by sex and stage of the estrous cycle. *Physiol Behav* 2008; 93: 842-850.
58. Shioda S, Takenoya F, Yagi M, Wang L, Hori Y, Kageyama H. Neural networks of several novel neuropeptides involved in feeding regulation. *Nutrition* 2008; 24: 848-853.
59. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1041-1050.
60. Soria-Gómez E, Matias I, Rueda-Orozco PE, Cisneros M, Petrosino S, Navarro L i wsp. Pharmacological enhancement of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-Fos expression in the hypothalamus. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 1109-1116.
61. Stauffer VL, Lipkovich I, Hoffmann VP, Heinloth AN, McGregor HS, Kinon BJ. Predictors and correlates for weight changes in patients co-treated with olanzapine and weight mitigating agents; a post-hoc analysis. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 12.
62. Stratford TR, Kelley AE. Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *J Neurosci* 1999; 19: 11040-11048.
63. Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 603-608.
64. Tack J, Vanden Berghe P, Coulie B, Janssens J. Sumatriptan is an agonist at 5-HT receptors on myenteric neurones in the guinea-pig gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 39-46.
65. Treesukosol Y, Ishizuka T, Yamamoto T, Yamatodani A. The effect of taste stimuli on histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Brain Res* 2003; 964: 51-55.
66. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *Neurosci* 2007; 27: 14265-14274.
67. Vidarsdottir S, Roelfsema F, Frolich M, Pijl H. Olanzapine shifts the temporal relationship between the daily acrophase of serum prolactin and cortisol concentrations rhythm in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 705-712.
68. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A i wsp. Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 374-378.
69. Wu RR, Zhao J, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB i wsp. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 352-358.
70. Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity- the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144: 3749-3756.

Adres korespondencyjny:

Marek Krzystanek

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Ziołowa 45/47

40-635 Katowice

tel/fax 032 2059260, e-mail: krzystanekmarek@gmail.com
