

The metabolic effects of antipsychotic medication in youth

Metaboliczne skutki stosowania leków przeciwpsychotycznych u młodzieży

Barbara Remberk, Joanna Brągoszewska, Agnieszka Jarząbek-Cudo, Agnieszka Piróg-Balcerzak, Filip Rybakowski

ABSTRACT

Objectives. Metabolic side effects of antipsychotic medications have been observed for years and described in many studies. There is, however, a dearth of research focusing on the Polish adolescent population. The aim of this study was the assessment of metabolic side effects of antipsychotics in adolescent inpatients.

Material and methods. In 2014 and 2015, antipsychotic medication was administered in fifty nine patients hospitalised in Child and Adolescent Psychiatry Department for the first time. In each of the patients at the admission

the following were assessed: body weight, body mass index (BMI), waist circumference and blood pressure and in blood samples levels of glucose, lipids, creatinine, transaminases and prolactin were tested. Thirty two patients, who had the second assessment in the course of the treatment were included in this study.

Results. During antipsychotic treatment statistically significant increase in body weight and BMI (mean 0.7 ± 0.9 and 2.1 ± 2.7 kg, respectively) were observed during the mean 4.1 ± 2.2 weeks. The increment of glucose, prolactin and lipids levels did not reach statistical significance. In all the included patients, antipsychotics were used off-label.

Conclusions. Body weight monitoring at least once a fortnight and a periodical assessment of laboratory tests and ECG seem to be crucial during psychotic treatment in children and youth. Moreover, according to current legal regulations, most of the first-line antipsychotics are prescribed off-label to children and youth. In such circumstances, monitoring of adverse effects should be essential.



Received 5.04.2016
Accepted 19.05.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

KEYWORDS

- antipsychotics
- adverse effects
- Body Mass Index

SŁOWA KLUCZOWE

- leki przeciwpsychotyczne
- działania niepożądane
- BMI

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Barbara Remberk
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland
phone: +48 22 21 82 247, email: bremberk@tlen.pl

STRESZCZENIE

Cel pracy. Występowanie metabolicznych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych jest opisywane od lat w literaturze przedmiotu. Brakuje jednak badań ukazujących to zjawisko w populacji polskich nastolatków. Celem niniejszej pracy jest ocena profilu metabolicznych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych w grupie hospitalizowanych nastolatków.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w latach 2014–2015, u których w trakcie pobytu w klinice

został włączony lek przeciwpsychotyczny ($n = 59$). Przy przyjęciu zostały ocenione: masa ciała, wzrost, wskaźnik masy ciała (BMI), obwód talii, ciśnienie krwi oraz w badaniach laboratoryjnych: poziom glikemii, lipidogram, kreatynina, parametry wątrobowe i poziom prolaktyny. Do badanej grupy zostali włączeni 32 pacjenci, u których wymienione wyżej badania zostały powtórzone w trakcie leczenia, najczęściej przed wypisem lub przed zmianą leku.

Wyniki. W trakcie leczenia doszło do istotnego statystycznie wzrostu BMI (średnio $0,7 \pm 0,9$) i masy ciała (średnio $2,1 \pm 2,7$ kg), w ciągu średnio $4,1 \pm 2,2$ tygodnia.

Introduction

The presence of metabolic side effects, such as body weight gain, obesity, hyperglycaemia or hyperlipidaemia while using 2nd generation antipsychotics, have been observed on various occasions in the clinical research as described in the literature (Vancampfort *et al.* 2015). However, a limited number of these studies regard children and youth. The side effect profile of atypical antipsychotics in this age group is a significant issue for various reasons.

Almandi *et al.* (2013) presented a meta-analysis of clinical trials regarding the side effects of 2nd generation of antipsychotics in children and youth. Twenty one double-blind randomised studies, covering almost 2500 patients, were analysed. As compared with the placebo group, the administration of risperidone was related to weight gain of 1.77 kg on average; administration of olanzapine of 3.45 kg on average and aripiprazole – 0.94 kg. Furthermore, in some of the analysed studies, there was a statistically significant increase of prolactin while using risperidone as well as the increase of glucose, cholesterol and prolactin levels in the olanzapine therapy and the decrease of prolactin while using aripiprazole.

On the other hand, Maayan *et al.* (2011) in their meta-analysis also included comparative and naturalistic clinical studies. The analysed papers revealed that the weight gain ranged between 3.8–16.2 kg for olanzapine through the intermediate values for other neuroleptics and 0–4.4 kg for aripiprazole. Ziprasidone may also induce weight gain, yet to a lesser degree. Changes in biochemical parameters linked with the metabolic syndrome are probably parallel with the weight gain. What is more, the authors find it conceivable that a greater weight gain refers to autistic patients and patients with behaviour disorders.

It is crucial for each physician, who commences a treatment process with any medication, to assess benefits and risks related to this medication. The clinical situations, where application of antipsychotics in

children and youth seems necessary, include the affective and non-affective psychotic disorders which, however, are rare in developmental age. More frequent disorders treated with neuroleptics include conduct disorders, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) or pervasive developmental disorders.

Alessi-Severin *et al.* (2012) analysed the pattern of prescribing antipsychotics in the region of Manitoba in Canada between 1998–2008. In the analysed period, the frequency of antipsychotics administration was growing systematically. In 2008, the frequency of antipsychotics administration due to schizophrenia was approximately 0.2/1000, while due to ADHD – 5.2/1000. In Germany (Bachmann *et al.* 2014), between 2005 and 2012, the frequency of antipsychotics increased from 0.23% to 0.32%, i.e. almost 50%. Among children using risperidone, the most common diagnosis, i.e. in 61.5%, was hyperkinetic disorders. Schizophrenia spectrum disorders regarded 3.6% of patients using risperidone. To conclude, the majority of indications for using antipsychotics in children and youth are not the absolute indications in the traditional sense.

At the same time, the previous scientific reports show that children and youth are more sensitive than adults in terms of side effects of these medications. Such a conclusion can be drawn from the meta-analysis of clinical trials regarding adolescents and adults who were treated with olanzapine for approximately 9 months on average (Kryzhanovskaya *et al.* 2012). The mean weight gain in this period was 11.4 kg in adolescents and 4.81 kg in adults. Additionally, the lipid and glucose levels in adolescents increased in the studied period more than in adults, although not all of the differences were statistically significant. A higher weight gain in developmental age patients as compared with adults while using various antipsychotics and mood stabilisers was also confirmed by Correll *et al.* (2010) in the meta-analysis of the randomised trials.

However, despite the knowledge regarding metabolic complications associated with antipsychotics, the use of this data in practice seems extremely limited.

However, despite the knowledge regarding metabolic complications associated with antipsychotics, the use of this data in practice seems extremely limited.

Raebel *et al.* (2014) presented a study regarding the cohort of more than 16 000 children (or rather the doctors who treated them) in the United States. In the period of 2006–2011, the children and youth were administered with 2nd generation antipsychotics. In 2004, i.e. two years prior to treatment of first children in the studied sample, the Food and Drug Administration recommended an assessment of glucose levels in blood prior to the commencement of 2nd generation antipsychotics treatment. On the basis of a retrospective analysis of medical documentation, taking into account various time periods, the authors stated that even in the widest window – from 3 months prior to and up to 1 month after the treatment commencement – the assessments of any parameter connected with glucose level were made only in 15% of the children. Furthermore, it was not always fasting glucose level, but rather random glucose level. For olanzapine, the assessments of glucose level were slightly more frequent than for other medications; for this medication, any of the parameters connected with glucose level was assessed in 21% of the patients.

In Poland, the strategies of side effect monitoring for antipsychotics in children and youth were studied by Wiśniewski *et al.* (2012). The basis of the assessment was the retrospective analysis of 105 medical reports of outpatients treated with 2nd generation antipsychotics in 2011. Blood glucose level was controlled at least once in the studied period in 43% of the patients, body weight and height in 34%, lipids in 20%.

Polish literature lacks the equivocal recommendations for monitoring of the physical condition during the neuroleptic therapy in children and youth. Recommendations regarding 2nd generation antipsychotics without differentiating specific age groups were presented by Jarema (2008). Prior to the treatment, medical history should be collected in relation to somatic disorders in patients and their families; a physical examination should be carried out including the measurements of blood pressure, pulse, BMI and waist circumference. Recommended laboratory tests cover blood count, transaminases, bilirubin, creatinine, electrolytes, blood glucose, lipids and – upon consideration – prolactin and thyroid hormones levels. Moreover, ECG should be performed. Body mass control is recommended after a month of the therapy, and the biochemical parameters – after 3 months. In the case of some medications, prolactin level test is recommended. Furthermore, for olanzapine and quetiapine body mass and waist circumference should be measured more often, i.e. after 2 and 4 weeks of the therapy and then once a month.

On the other hand, on the basis of the meta-analysis of controlled trials, Pringsheim *et al.* (2011) formulated recommendations for children and youth, which in general are similar. To sum up, the authors suggest that the physical evaluation of a patient should be performed once a month, while laboratory test control is recommended every 3 months.

Objectives

Despite it is commonly known that the risk of side effects of the antipsychotics in the developmental age is higher than in adults, detailed studies over the population of Polish youth are scarce. The aim of this paper is to assess the profile of the metabolic side effects of antipsychotics in the group of hospitalised teenagers. To assess the benefits and risks of the medication administration not only is the profile of side effects important, but also the reason for application of this medication. Therefore, more detailed study questions were formulated:

1. What is the frequency of metabolic side effects of antipsychotics in children and youth?
2. What is the frequency of metabolic side effects of antipsychotics applied due to relative indications?
3. What is the frequency of metabolic side effects of antipsychotics applied inconsistently with registration (off-label)?
4. Should the routine monitoring methods of body mass and laboratory tests be assumed to be sufficient?

Material and methods

The study covered all the patients hospitalised in 2014–2015 at the Child and Adolescent Psychiatry Department who received the antipsychotic medication for the first time while being hospitalised ($n = 59$). It was an observational study and regarded the analysis of the parameters whose monitoring is recommended during the therapy and which can be found in the patient's medical documentation. Prior to the treatment, all the tests recommended in literature were performed in all the qualified patients. Data regarding the second measurement – control tests during the treatment – were obtained for 32 patients. This partially results from the nature of the ward that includes emergency services, which is associated with a short time of hospitalisation in the case of some of the patients.

The following parameters were analysed:

1. height, weight, BMI, waist and hip circumference,
 2. blood glucose on empty stomach,
 3. lipids,
 4. transaminases,
 5. blood count,
 6. prolactin level,
- as well as the following clinical data:
1. age,
 2. sex,
 3. diagnosis,
 4. administered drug and its dose; in order to perform the comparison of the administered dosages, the Leucht *et al.* (2015) calculation method was used for atypical antipsychotics.

Statistical analysis

For the purposes of the analysis, the STATISTICA software was used. Distribution of variables was assessed on the basis of histogram analysis and the Kolmogorov-Smirnov test. Since they did not differ significantly from the normal distribution, to assess the discrepancies between the results prior to the treatment and the results after the treatment, the t-Student test for dependent variables and the chi-square test for categorical variables were used, while for the assessment of correlation, the r-Pearson correlation coefficient was used. The level of statistical significance was assumed to be $p = 0.05$.

Results

Clinical and demographic data

The clinical and demographic data of the studied group are presented in Table 1.

Change of parameters in the course of the treatment

Table 2 presents the change in body mass and the related parameters in the course of the treatment.

The results of laboratory tests constituted another analysed element. In the course of pharmacotherapy, there was an increase in blood glucose, triglycerides and prolactin, yet none of these changes were statistically significant. The results are summarised in Table 3. The table also includes information about missing data.

The results revealed that there was a considerable number of overweight people at the initial point of the

study (BMI >25 in 19% of the patients; BMI above the 85th percentile in 37% of the patients). This number grew at the endpoint of the study.

It is interesting that in some of the studied persons (10 out of 32, 31%), a body mass decrease was observed. These patients did not differ from others in terms of age, sex distribution, administered dose of the medication (translated into olanzapine equivalents) or the initial parameters connected with body mass. However, there were the statistically significant differences regarded the initial blood glucose, triglycerides and aspartate transaminase – higher levels were observed in the group of patients who gained weight in the course of the treatment. Furthermore, higher level of total cholesterol was also observed in this group; yet, this difference was not statistically significant and the level of HDL was significantly higher.

What is more, among the patients who observed the decrease of body mass, olanzapine was administered only to one person (1 out of 10, 10%), while in the second group this medication was administered to 8 persons (8 out of 22, 36%). However, this difference was not statistically significant.

The effect of the administered medication and its dose

At the baseline point of the study, four medications were administered in the studied group: aripiprazole, olanzapine, risperidone and quetiapine. At the endpoint of the study, 7 patients (22%) additionally used other medications or the initial medication was changed. This analysis takes into consideration the medications administered at the baseline. Due to a low numerical force of the groups, the result underwent only the qualitative analysis. The summary of this analysis is presented in Table 4.

Table 1 Clinical and demographic data

N	32
Age ± SD (years)	16.1 ± 1.4
M : F (%)	12 : 20 (37.5% M and 62.5% F)
Polytherapy at the endpoint of the study <i>n</i> (%)	7 (22%)
Diagnosis <i>n</i> (%)	Schizophrenia F20 10 (34%)
	Acute and transient psychotic disorder F23 1 (3%)
	Other psychotic disorders F29 (+ autism F84.0) 1 (3%)
	Affective bipolar disorder F31 5 (16%)
	Severe depressive episode with psychotic symptoms F32.3 2 (6%)
	Adjustment disorder F43.2 1 (3%)
	Personality disorder F60 3 (9%)
	Autism F84.0 2 (6%)
	Asperger's syndrome F84.5 (in one case + obsessive-compulsive disorder F42.2) 6 (19%)
	Pervasive developmental disorder, not otherwise specified+ anorexia F84.9 + F 50.0 1 (3%)

M – males, F – females

Table 2 Changes in the body weight, waist circumference and BMI during the treatment course

Parameter	Initial point of the study T1	Endpoint of the study T2	p (T1 vs T2)
BMI mean ± SD	22.2 ± 3.6	22.8 ± 3.45	<0.001
	Including <18.5 n = 5	Including <18.5 n = 3	
	Range of 18.5–25 n = 21	Range of 18.5–25 n = 21	
	Above 25 n = 6	Above 25 n = 8	
	PERCENTILES	PERCENTILES	
	<3 n = 1	<10 n = 2	
	<10 n = 4	10–85 n = 17	
	10–85 n = 18	>85 n = 10	
	>85 n = 7	>97 n = 3	
Body mass [kg] mean ± SD	65.1 ± 12.8	67.2 ± 12.7	<0.001
	Girls 60.6 ± 11.8	Girls 62.1 ± 11.8	
	Boys 72.7 ± 10.9	Boys 75.2 ± 10.1	
Waist circumference [cm] mean ± SD	78.0 ± 9.7	80.1 ± 10.9	<0.01
	Girls 75.5 ± 8.9	Girls 77.9 ± 10.4	
	Boys 72.7 ± 9.0	Boys 83.3 ± 9.5	
Hip circumference [cm] mean ± SD	89.5 ± 8.2	92.0 ± 8.2	<0.01
	Girls 89.3 ± 8.5	Girls 91.1 ± 7.4	
	Boys 82.2 ± 7.6	Boys 93.6 ± 7.8	
Mean interval between measurements	4.1 ± 2.2 weeks		
Decrease of body mass	10 people M : F = 4 : 6 On average by 0.8 ± 0.7 kg The highest body mass decrease was 2.5 kg in 7 weeks		
Increase of body mass	22 people M : F = 8 : 14 On average by 3.3 ± 1.8 kg The highest body mass increase was 9 kg in 2 weeks		

BMI – body mass index, M – males, F – females, SD – standard deviation

Table 3 Laboratory tests' results before and during antipsychotics treatment

Parameter	Initial point of the study T1	Endpoint of the study T2	P (T1vsT2)	N significant
Blood glucose [mg/dl], mean ± SD (range)	85.5 ± 15.3 (68–130) Including >100 n = 3	89.1 ± 17.9 (74–137) Including >100 n = 3 (two new cases and one of those who experienced hypoglycaemia at the initial point)	ns	23
Total Cholesterol [mg/dl] mean ± SD (range)	163.9 ± 30.0 (118–242) Including >200 n = 3	163,2 ± 30,1 (107–230) Including >200 n = 2	ns	23
Cholesterol HDL [mg/dl] mean ± SD (range)	56.6 ± 14.1 (34–79) Below the normal (55 for boys and 65 for girls) n = 17	55,5 ± 14,8 (29–90) Including below the normal (55 for boys and 65 for girls) n = 17	ns	23
Triglycerides [mg/dl] mean ± SD (range)	80.0 ± 24.2 (49–134) All results normal	88,8 ± 30,1 (39–135) All results normal	ns	22
Prolactin mean ± SD (range)	29.1 ± 21.6 (6.6–79) Including above the normal n = 7	35,1 ± 26,9 (4,6–91,2) Including above the normal n = 8	ns	13

ALAT, AspAT, bilirubin, creatinine, RBC, WBC, PLT – results normal with no significant change

Abbreviations: ALAT – alanine aminotransferase, AspAT – aspartate aminotransferase, RBC – red blood cells, WBC – white blood cells, PLT – platelets

Table 4 Body weight and BMI increase in association with the administered medications

Administered medications	N – baseline (always monotherapy)	BMI change at the endpoint mean \pm SD	Body mass change at the endpoint [kg] mean \pm SD	Due to a low numerical force of the specific groups, the statistical analysis was not performed
Aripiprazole	6	0.3 \pm 0.4	0.9 \pm 1.2	
Quetiapine	5	0.8 \pm 0.8	2.5 \pm 2.4	
Olanzapine	9	1.2 \pm 1.0	3.4 \pm 3.1	
Risperidone	12	0.53 \pm 1.0	1.6 \pm 3.0	

According to the calculations of Leucht *et al.* (2015), the doses of the administered medications were translated into the equivalent doses of olanzapine. The mean dose of the medication was 10.3 ± 5.5 mg of the olanzapine equivalent per day, the range between 2.5 and 20.8 mg per day. The correlation analysis revealed a statistically significant correlation between the dose and the ALAT, AspAt levels and cholesterol at the endpoint of the study; however, no such correlation was observed for the body mass parameters.

Comparison of patients to whom the medication was administered due to absolute indications and to whom the medication was administered due to relative indications

The cases of absolute indications for antipsychotics included schizophrenia spectrum disorders ($n = 12$) and psychotic depression ($n = 2$).

In the case of pervasive developmental disorders ($n = 9$), the indications for antipsychotics are relative. However, if there is a need to administer medications, atypical antipsychotics may often be assumed to be the therapy of choice (Politte *et al.* 2014). Similarly, in the affective bipolar disorders ($n = 5$), with the intensified manic symptoms in particular, although there are other therapeutic options, atypical antipsychotics are provided as the recommended ones (Díaz-Caneja *et al.* 2014). Personality disorder ($n = 3$) and the adjustment disorder ($n = 1$) do not constitute a typical indication for antipsychotics. However, the analysis of the necessity to administer the medications in these particular cases goes beyond the framework of this paper.

Within the scope of the analysed parameters, there were no statistically significant differences between the group of patients to whom the medications were administered due to absolute indications ($n = 14$) and the remaining persons.

Discussion

1. Frequency of metabolic side effects of antipsychotics in children and youth

In the course of the treatment with second generation antipsychotics, a significant weight gain and increase

in waist and hip circumference were observed in the studied group. Weight gain was experienced by 22 people by 3.3 kg on average. This is a clearly unfavourable phenomenon, especially since almost 1/3 of the studied group was overweight prior to the therapy.

It seems interesting that since the beginning of the study, higher levels of blood glucose and triglycerides (although usually remaining within the limits) were observed in persons who experienced weight gain. It should be noted that hospitalisation may have an effect on the improvement of eating habits: regular meals, a balanced (at least in theory) diet and a restricted access to snacks between meals constitute the crucial elements of proper eating. However, an unfavourable factor connected with hospitalisation is the lack of physical activity. Therefore, the factors connected with the hospitalisation itself may have both a positive and negative effect on body mass. It is conceivable that higher blood glucose and lipids levels are the indicators of increased susceptibility to metabolic side effects.

Weight gain seems to be linked with the type of administered medication. However, the translated dose of medication was not correlated with the weight gain – this may result from the fact that the analysed substances (olanzapine, risperidone, quetiapine) may in certain doses be comparable in terms of their antipsychotic effect, yet they differ significantly in terms of the side effect profile.

Also, the increase in the levels of blood glucose, triglycerides and prolactin were observed in the course of the study. These changes were not statistically significant.

2. Frequency of metabolic side effects of antipsychotics administered due to relevant indications

There was no difference between the group in which the medications were absolutely necessary and the remaining patients.

3. Off-label administration of medication

In child psychiatry, the majority of administered medications are off-label due to the fact that almost none of the recent substances have been registered to be administered to children and youth. In the studied group of 32 patients, one of them used the medication in line with registration but only for some time (a female schizophrenia

patient above 15 years of age used aripiprazole; unfortunately, the medication was not fully effective and in the course of the treatment olanzapine was additionally prescribed, although it is registered for patients aged 18 and more). The issue of medication registration also refers to other fields of medicine of the developmental age. However, a clinician who administers an off-label medication is in a different legal situation than a doctor who administers a medication in line with the description of a medical product. It seems that due to the above, while administering an off-label medication (i.e. almost always, as this paper shows) a clinician should carefully investigate the ratio of benefits and risks and should monitor the therapy with utmost care and diligence.

4. Routine methods of monitoring

In the studied sample, the control laboratory tests were performed at shorter intervals of time than it is suggested in the above-quoted recommendations. Despite observing a significant weight growth, the results of laboratory tests did not change in a statistically significant way. Maybe it would be better to perform the control of laboratory test after 3 months from the implementation of the medication. However, in the light of financial and logistic difficulties experienced by the system of psychiatric outpatient care for children and adolescents, a question arises whether a patient will be able to perform control tests after being discharged.

On the other hand, for at least some of the patients in the studied group, for instance for a patient who gained 9 kg in 2 weeks, once a month body weight and waist circumference measurements, as it is recommended by some of the researchers (Pringsheim *et al.* 2011), seem to be too rare. Therefore, Jarema's recommendations (2008) seem valuable since they stress the necessity of a more frequent control of body weight for patients taking olanzapine and quetiapine.

Limitations and strengths of the study

Among the limitations of this paper, there is low numerical force of the studied group, diversity of the

administered medications, including polytherapy in some cases, as well as different periods of time which passed between particular measurements. This impeded an unequivocal interpretation of some results. Heterogeneity of the studied group and the applied treatment methods resulted mainly from the naturalistic design of the study.

The population of the patients treated in hospital is not representative for the patients in general. This, for instance, is evidenced by a distribution of diagnoses different than the one described in the studies regarding the samples consisting of outpatients. It is possible that in hospitalised patients, there is a need to administer higher doses of medications than in persons treated in outpatient clinics. Therefore, the presented results should be referred to the general population of patients with care.

It is also interesting whether the hospitalisation, which is connected with the change of the lifestyle, diet and usually restricted physical activity, is a factor which facilitates weight gain. On the other hand, the interventions suggested by the literature (Ho *et al.* 2011), such as discussing the eating habits with the patients and encouraging them to a more active lifestyle in the course of the therapy, are difficult to implement in hospital conditions. Despite this, some patients of the studied group lost some weight, as it was discussed above.

The naturalistic and observational nature of the study – despite some limitations – has also some strengths. This type of the study makes possible assessment the outcomes of the administered antipsychotics in a diversified population of patients and analysis of the data significant in everyday clinical practice.

Conclusions

The main unfavourable outcome of administering antipsychotics in the studied group was a significant increase of BMI and weight gain. It seems that it should be advisable to monitor this parameter at least once a fortnight and to take into account the nutritional condition of a patient while commencing a therapy with an antipsychotic. ■

Wprowadzenie

Występowanie powikłań metabolicznych, takich jak wzrost masy ciała, otyłość, hiperglikemia czy hiperlipidemia, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPPII) było wielokrotnie obserwowane w praktyce klinicznej i opisywane

w literaturze przedmiotu (Vancampfort i wsp. 2015). Mniej badań dotyczy jednakże dzieci i młodzieży. Profil działań niepożądanych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tej grupie wiekowej jest z wielu względów zagadnieniem istotnym.

Almandil i wsp. (2013) przedstawili metaanalizę badań dotyczących działań niepożądanych LPPII u dzieci

i młodzieży. Przeanalizowano 21 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą dotyczących ogółem blisko 2500 pacjentów. W porównaniu z placebo stosowanie risperidonu związane było z przyrostem masy ciała o średnio 1,77 kg, stosowanie olanzapiny z przyrostem średnio o 3,45 kg, zaś aripiprazolu – o 0,94 kg. Dodatkowo, w niektórych z analizowanych badań stwierdzono istotny statystycznie wzrost prolaktyny podczas stosowania risperidonu, wzrost glikemii, poziomu cholesterolu i prolaktyny podczas stosowania olanzapiny oraz spadek poziomu prolaktyny podczas stosowania aripiprazolu.

Maayan i wsp. (2011) z kolei w swojej metaanalizie uwzględnili także badania porównawcze i naturalistyczne. W analizowanych pracach przyrost masy ciała wynosił od zakresu 3,8–16,2 kg dla olanzapiny poprzez pośrednie wartości dla innych neuroleptyków po zakres 0–4,4 kg dla aripiprazolu. W niewielkim stopniu wpływać na przyrost masy ciała może również ziprasidon. Zmiany w parametrach biochemicznych związanych z zespołem metabolicznym występują prawdopodobnie równoległe z przyrostem masy ciała. Co więcej, niewykluczone jest, według autorów, że większy przyrost masy ciała dotyczy pacjentów autystycznych i z zaburzeniami zachowania.

Obowiązkiem każdego lekarza rozpoczynającego leczenie jakimkolwiek preparatem jest ocena korzyści i ryzyka związanych z zastosowaniem leku. Do sytuacji klinicznych, w których zastosowanie leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży wydaje się niezbędne, należą oczywiście afektywne i nieafektywne zaburzenia psychotyczne – które jednakże w wieku rozwojowym są rzadkie. Częściej występujące zaburzenia, w których stosuje się neuroleptyki, to zaburzenia zachowania, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) czy też całościowe zaburzenia rozwoju. Alessi-Severini i wsp. (2012) analizowali wzorzec przepisywania LPP w regionie Manitoba w Kanadzie w latach 1998–2008. W analizowanym okresie częstotliwość stosowania LPP systematycznie rosła. W 2008 roku częstość stosowania LPP z powodu schizofrenii wynosiła około 0,2/1000, podczas gdy z powodu ADHD – 5,2/1000. W bliższych nam Niemczech (Bachmann i wsp. 2014) w okresie od 2005 do 2012 roku częstość stosowania LPP wzrosła z 0,23% do 0,32% – czyli o blisko 50%. Wśród dzieci przyjmujących risperidon najczęstszą diagnozą – 61,5% – były zaburzenia hiperkinetyczne. Zaburzenia spektrum schizofrenii dotyczyły 3,6% pacjentów przyjmujących risperidon. Podsumowując, większość wskazań, z powodu których stosowane są u dzieci i młodzieży leki przeciwpsychotyczne, trudno uznać za wskazania bezwzględne w tradycyjnym tego słowa znaczeniu.

Jednocześnie z dotychczasowych doniesień wynika, że dzieci i młodzież są grupą bardziej wrażliwą na działania niepożądane leków niż dorośli. Taki wniosek płynie

z metaanalizy badań dotyczących adolescentów i dorosłych przyjmujących olanzapinę przez okres średnio około 9 miesięcy (Kryzhanovskaya i wsp. 2012). Średni przyrost masy ciała w tym okresie u adolescentów wynosił 11,4 kg, u dorosłych – 4,81 kg. Również poziom lipidów i poziom glukozy u adolescentów w badanym okresie wzrosły bardziej niż u dorosłych, choć nie wszystkie różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej. Większy wzrost wagi u pacjentów w wieku rozwojowym w porównaniu z dorosłymi podczas stosowania różnych leków przeciwpsychotycznych i stabilizatorów nastroju potwierdzili także Correll i wsp. (2010) w metaanalizie badań randomizowanych.

Jednak mimo wiedzy na temat powikłań metabolicznych związanych ze stosowaniem LPP wykorzystywanie tych wiadomości w praktyce wydaje się ograniczone.

Raebel i wsp. (2014) przedstawili badanie dotyczące kohorty ponad 16 000 dzieci (czy może raczej zajmujących się nimi lekarzy) w Stanach Zjednoczonych. W badanej grupie dzieci i młodzieży w okresie 2006–2011 rozpoczęto stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji. W 2004 roku, a zatem 2 lata przed leczeniem pierwszych dzieci z badanej próby, Federalny Urząd Żywności i Leków (FDA) zalecił ocenę poziomu glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia LPG II. Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej, uwzględniając różne przedziały czasowe, autorzy stwierdzili, że nawet w najszerszym oknie – od 3 miesięcy przed do 1 miesiąca po rozpoczęciu leczenia – oceny jakiegokolwiek parametru związanego z poziomem glukozy dokonano u zaledwie 15% dzieci; co więcej, nie zawsze był to pomiar glukozy na czczo, częściej mierzono glikemię przygodną. Nieco częściej niż w przypadku innych leków oceny glikemii dokonywano podczas stosowania olanzapiny – przy tym leku któryś z parametrów związanych z poziomem glukozy oceniono u 21% chorych.

W Polsce strategii monitorowania działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży badali Wiśniewski i wsp. (2012). Podstawą oceny była retrospektywna analiza 105 historii chorób pacjentów ambulatoryjnych leczonych LPII w 2011 roku. Glikemię skontrolowano przynajmniej raz w badanym okresie u 43% pacjentów, masę ciała i wzrost – u 34%, lipidogram – u 20%.

W piśmiennictwie polskim brak jednoznacznych zaleceń dotyczących monitorowania stanu fizycznego w trakcie leczenia neuroleptykami u dzieci i młodzieży. Zalecenia dotyczące stosowania LPII bez wyróżniania poszczególnych grup wiekowych przedstawił Jarema (2008). Przed leczeniem należy zebrać wywiad dotyczący chorób somatycznych u pacjenta i w rodzinie, przeprowadzić badanie fizykalne, pomiar ciśnienia krwi i tętna, ocenić wskaźnik BMI oraz zmierzyć obwód talii. Zalecane badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, transaminazy, poziom bilirubiny, kreatyniny,

elektrolity, glikemię, lipidogram oraz – do rozważenia – poziom prolaktyny i hormonów tarczycy. Należy również wykonać badanie EKG. W czasie leczenia należy regularnie oceniać ciśnienie, tętno i EKG. Kontrola masy ciała zalecona jest po miesiącu leczenia, parametrów biochemicznych po 3 miesiącach. W przypadku niektórych leków wskazana jest kontrola poziomu prolaktyny. Ponadto w przypadku olanzapiny i kwetiapiny należy skontrolować masę ciała i obwód talii częściej: po 2 i 4 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc.

Z kolei na podstawie metaanalizy badań kontrolowanych Pringsheim i wsp. (2011) sformułowali zalecenia dotyczące dzieci i młodzieży, które w ogólnym zarysie są podobne. W skrócie, według autorów, oceny fizykalnej pacjenta należy dokonywać co miesiąc, natomiast kontrola badań laboratoryjnych zalecana jest co 3 miesiące.

Cel pracy

Mimo iż wiadomo, że ryzyko działań niepożądanych leków podawanych w wieku rozwojowym jest wyższe niż u dorosłych brakuje szczegółowych badań w populacji polskiej młodzieży. Ocena profilu metabolicznych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych w grupie hospitalizowanych nastolatków była celem niniejszej pracy. W ocenie korzyści i ryzyka związanych z zastosowaniem leku ważny jest nie tylko profil działań niepożądanych, lecz także przyczyna zastosowania leku. W związku z tym sformułowano bardziej szczegółowe pytania badawcze:

1. Jaka jest częstość metabolicznych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży?
2. Jaka jest częstość metabolicznych działań niepożądanych w przypadku leków przeciwpsychotycznych stosowanych ze wskazań względnych?
3. Jaka jest częstość metabolicznych działań niepożądanych w przypadku leków przeciwpsychotycznych stosowanych niezgodnie z rejestracją?
4. Czy stosowane rutynowo metody monitorowania masy ciała i badań laboratoryjnych należy uznać za wystarczające?

Materiał i metoda

Do badania zakwalifikowano wszystkich pacjentów hospitalizowanych latach 2014–2015 w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, u których w trakcie pobytu włączono po raz pierwszy leczenie lekiem przeciwpsychotycznym ($n = 59$). Badanie miało charakter obserwacyjny i dotyczyło analizy parametrów, których monitorowanie jest zalecane podczas leczenia i które znajdują się w dokumentacji medycznej pacjenta. U wszystkich zakwalifikowanych pacjentów przed leczeniem wykonano zalecane w literaturze przedmiotu badania. Dane dotyczące

drugiego pomiaru – kontroli w trakcie leczenia – udało się uzyskać dla 32 pacjentów. Częściowo wynika to ze specyfiki oddziały, który pracuje między innymi w trybie ostrodyżurowym, co wiąże się z krótkim trwaniem hospitalizacji w przypadku niektórych pacjentów.

Analizowano następujące parametry:

1. wzrost, waga, BMI, obwód talii i bioder,
2. glikemia na czczo,
3. lipidogram,
4. transaminazy,
5. morfologia krwi,
6. poziom prolaktyny, oraz dane kliniczne:
 1. wiek,
 2. płeć,
 3. rozpoznanie,
 4. stosowany lek i jego dawka; aby dokonać porównania stosowanych dawek skorzystano z przelicznika zaproponowanego przez Leuchta i wsp. (2015) dla atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Analiza statystyczna

W analizie korzystano z pakietu STATISTICA. Rozkłady zmiennych oceniono na podstawie analizy histogramów i testu Kołmogorowa–Smirnowa. Ponieważ nie odbiegały one istotnie od rozkładu normalnego, do oceny różnic pomiędzy wynikami sprzed leczenia i wynikami po leczeniu zastosowano test t-Studenta dla zmiennych zależnych oraz test chi-kwadrat w przypadku zmiennych kategoryalnych, natomiast do oceny korelacji – współczynnik korelacji r-Pearsona. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p = 0,05$.

Wyniki

Dane kliniczne i demograficzne

Dane kliniczne i demograficzne badanej grupy przedstawia tabela 1.

Zmiana parametrów w okresie leczenia

W tabeli 2 przedstawiono zmianę masy ciała i powiązanych parametrów w okresie leczenia.

Kolejnym analizowanym elementem były wyniki badań laboratoryjnych. W trakcie farmakoterapii wzrosła glikemia, poziom triglicerydów i prolaktyny, jednakże żadna z tych zmian nie była istotna statystycznie. Wyniki podsumowuje tabela 3. W tabeli uwzględniono również informację o brakach danych.

W wynikach zwraca uwagę znaczna liczba osób z nadwagą już w punkcie początkowym badania (BMI > 25 u 19% osób; BMI powyżej 85 centyla u 37% osób). Liczba ta jeszcze wzrosła w punkcie końcowym badania.

Tabela 1 Dane kliniczne i demograficzne badanej grupy

N	32
Wiek \pm SD (lata)	16,1 \pm 1,4
M : K (%)	12 : 20 (37,5% M i 62,5% K)
Politerapia w punkcie końcowym badania n (%)	7 (22%)
Rozpoznanie n (%)	Schizofrenia F20 10 (34%)
	Ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne F23 1 (3%)
	Inne zaburzenia psychotyczne F29 (+ autyzm F84.0) 1 (3%)
	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe F31 5 (16%)
	Epizod depresji z objawami psychotycznymi F32.3 2 (6%)
	Zaburzenie adaptacyjne F43.2 1 (3%)
	Nieprawidłowy rozwój osobowości F60 3 (9%)
	Autyzm F84.0 2 (6%)
	Zespół Aspergera F84.5 (w jednym przypadku + zaburzenie obsesyjno-kompulsywne F42.2) 6 (19%)
	Całościowe zaburzenia rozwojowe, nieokreślone + anoreksja F84.9 + F 50.0 1 (3%)

M – mężczyźni (chłopcy), K – kobiety (dziewczynki)

Tabela 2 Zmiana masy ciała, obwodu talii i bioder oraz BMI w okresie leczenia

Parametr	Punkt początkowy badania T1	Punkt końcowy badania T2	p (T1 vs T2)
BMI średnia \pm SD	22,2 \pm 3,6	22,8 \pm 3,45	<0,001
	W tym <18,5 n = 5	W tym <18,5 n = 3	
	W zakresie 18,5–25 n = 21	W zakresie 18,5–25 n = 21	
	Ponad 25 n = 6	Ponad 25 n = 8	
	CENTYLE	CENTYLE	
	<3 n = 1	<10 n = 2	
	<10 n = 4	10–85 n = 17	
	10–85 n = 18	>85 n = 10	
	>85 n = 7	>97 n = 3	
	>97 n = 2		
Masa ciała [kg] średnia \pm SD	65,1 \pm 12,8	67,2 \pm 12,7	<0,001
	Dziewczynki 60,6 \pm 11,8	Dziewczynki 62,1 \pm 11,8	
	Chłopcy 72,7 \pm 10,9	Chłopcy 75,2 \pm 10,1	
Obwód talii [cm] średnia \pm SD	78,0 \pm 9,7	80,1 \pm 10,9	<0,01
	Dziewczynki 75,5 \pm 8,9	Dziewczynki 77,9 \pm 10,4	
	Chłopcy 72,7 \pm 9,0	Chłopcy 83,3 \pm 9,5	
Obwód bioder [cm] średnia \pm SD	89,5 \pm 8,2	92,0 \pm 8,2	<0,01
	Dziewczynki 89,3 \pm 8,5	Dziewczynki 91,1 \pm 7,4	
	Chłopcy 82,2 \pm 7,6	Chłopcy 93,6 \pm 7,8	
Średni odstęp pomiędzy pomiarami	4,1 \pm 2,2 tygodnia		
Spadek masy ciała	10 osób M : K = 4 : 6 Średnio o 0,8 \pm 0,7 kg Największy spadek masy ciała to 2,5 kg w ciągu 7 tygodni		
Przyrost masy ciała	22 osoby M : K = 8 : 14 Średnio o 3,3 \pm 1,8 kg Największy wzrost masy ciała to 9 kg w ciągu 2 tygodni		

BMI – wskaźnik masy ciała, M – mężczyźni (chłopcy), K – kobiety (dziewczynki), SD – odchylenie standardowe

Tabela 3 Wyniki badań laboratoryjnych przed leczeniem i w trakcie leczenia

Parametr	Punkt początkowy T1	Punkt końcowy T2	p (T1vsT2)	N ważnych
Glikemia [mg/dl], średnia ±SD (zakres)	85,5 ±15,3 (68–130) W tym >100 n = 3	89,1 ±17,9 (74–137) W tym >100 n = 3 (dwa nowe przypadki i jedna spośród tych osób, które miały hiperглиkemię w punkcie początkowym)	ns	23
Cholesterol całkowity [mg/dl] średnia ±SD (zakres)	163,9 ±30,0 (118–242) W tym >200 n = 3	163,2 ±30,1 (107–230) W tym >200 n = 2	ns	23
Cholesterol HDL [mg/dl] średnia ±SD (zakres)	56,6 ±14,1 (34–79) W tym poniżej normy (55 dla chłopców i 65 dla dziewcząt) n = 17	55,5 ±14,8 (29–90) W tym poniżej normy (55 dla chłopców i 65 dla dziewcząt) n = 17	ns	23
Triglicerydy [mg/dl] średnia ±SD (zakres)	80,0 ±24,2 (49–134) Wszystkie wyniki w normie	88,8 ±30,1 (39–135) Wszystkie wyniki w normie	ns	22
Prolaktyna średnia ±SD (zakres)	29,1 ±21,6 (6,6–79) W tym powyżej normy n = 7	35,1 ±26,9 (4,6–91,2) W tym powyżej normy n = 8	ns	13

ALAT, AspAT, bilirubina, kreatynina, RBC, WBC, PLT – wyniki w granicach normy, bez istotnej zmiany

Skróty: ALAT – transaminaza alaninowa, AspAT – transaminaza asparaginowa, RBC – liczba czerwonych krwinek, WBC – liczba białych krwinek, PLT – liczba płytek krwi

Co ciekawe, u części osób badanych (10 z 32, 31%) obserwowano spadek masy ciała. Osoby z tej grupy nie różniły się od pozostałych pod względem wieku, dystrybucji płci, stosowanej dawki leku (w przeliczeniu na ekwiwalent olanzapiny) czy też początkowych parametrów związanych z masą ciała. Różnice istotne statystycznie dotyczyły natomiast początkowego poziomu glikemii, triglicerydów oraz transaminazy asparaginowej – wyższe poziomy obserwowano w grupie osób z przyrostem masy ciała w trakcie leczenia. W tej grupie obserwowano również wyższy poziom cholesterolu całkowitego, lecz różnica ta nie była istotna statystycznie, oraz istotnie wyższy poziom cholesterolu HDL.

Ponadto wśród pacjentów, u których zaobserwowano spadek masy ciała, tylko jedna osoba (1 z 10, 10%) przyjmowała olanzapinę, podczas gdy w drugiej grupie lek ten stosowano u 8 osób (8 z 22, 36%). Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie.

Wpływ stosowanego leku i dawki

W badanej grupie w punkcie początkowym badania stosowane były cztery leki: aripiprazol, olanzapina, risperidon i kwetiapina. W punkcie końcowym badania

7 pacjentów (22%) przyjmowało dodatkowo inne leki lub początkowy lek został zmieniony na inny. W niniejszej analizie uwzględniono leki stosowane w punkcie początkowym badania. Ze względu na małą liczebność grup wynik poddano jedynie analizie jakościowej. Podsumowanie przedstawia tabela 4.

Zgodnie z obliczeniami Leuchta i wsp. (2015) dawki stosowanych leków przeliczono na ekwiwalentną dawkę olanzapiny. Dawka leku wynosiła średnio 10,3 ±5,5 mg na dobę ekwiwalentu olanzapiny, zakres od 2,5 do 20,8 mg na dobę. W analizie korelacji stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy dawką a poziomem ALAT, AspAT i cholesterolu w punkcie końcowym badania, nie zaobserwowano natomiast takiego związku dla parametrów związanych z masą ciała.

Porównanie pacjentów, u których lek stosowano ze wskazań bezwzględnych, z pacjentami, u których lek stosowano ze wskazań względnych

Za sytuację, w której istniały wskazania bezwzględne do zastosowania leków przeciwpsychotycznych, uznano zaburzenia ze spektrum schizofrenii (n = 12) oraz depresję psychiczną (n = 2).

Tabela 4 Przyrost masy ciała i BMI w zależności od stosowanego leku

Stosowane leki	N – punkt początkowy (zawsze monoterapia)	Zmiana BMI w punkcie końcowym średnia ±SD	Zmiana masy ciała w punkcie końcowym [kg] średnia ±SD	Ze względu na małą liczebność poszczególnych grup nie przeprowadzono analizy statystycznej
Aripiprazol	6	0,3 ±0,4	0,9 ±1,2	
Kwetiapina	5	0,8 ±0,8	2,5 ±2,4	
Olanzapina	9	1,2 ±1,0	3,4 ±3,1	
Risperidon	12	0,53 ±1,0	1,6 ±3,0	

W przypadku całościowych zaburzeń rozwoju ($n = 9$) wskazania do zastosowania leków przeciwpsychotycznych są względne. Jednakże, jeżeli istnieje potrzeba stosowania leków, atypowe leki przeciwpsychotyczne w wielu sytuacjach można uznać za leczenie z wyboru (Politte i wsp. 2014). Podobnie w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych ($n = 5$), zwłaszcza z nasilonymi objawami maniakałnymi, mimo istnienia również innych opcji terapeutycznych atypowe leki przeciwpsychotyczne wymieniane są jako zalecane (Díaz-Caneja i wsp. 2014). Nieprawidłowy rozwój osobowości ($n = 3$) i zaburzenia adaptacyjne ($n = 1$) nie są typowym wskazaniem do stosowania leków przeciwpsychotycznych. Analiza, czy w tych poszczególnych przypadkach leki te były niezbędne, przekracza jednak ramy niniejszej pracy.

W zakresie analizowanych parametrów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących leki ze wskazań bezwzględnych ($n = 14$) a pozostałymi osobami.

Omówienie wyników

1. Częstość występowania metabolicznych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży

W badanej grupie w trakcie leczenia LPPII zaobserwowano istotny przyrost masy ciała i obwodów talii i bioder. Wzrostu masy ciała doświadczyły 22 osoby, średnio o 3,3 kg. Jest to zdecydowanie niekorzystne zjawisko, tym bardziej, że już przed leczeniem blisko 1/3 badanej grupy miała nadwagę.

Interesująca wydaje się obserwacja, że u osób, u których doszło do przyrostu masy ciała, już na początku obserwowano wyższe (choć zwykle pozostające w granicach normy) poziomy glikemii i triglicerydów. Warto zauważyć, że pobyt w szpitalu może wpływać na poprawę nawyków żywieniowych: regularny rytm posiłków, zbilansowana (przynajmniej teoretycznie) dieta i ograniczony dostęp do przekąsek pomiędzy posiłkami są elementami prawidłowego żywienia. Niekorzystnym czynnikiem związanym z hospitalizacją jest z kolei brak aktywności fizycznej. Zatem czynniki związane z samym pobytym w szpitalu mogą mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na masę ciała. Niewykluczone, że wyższe poziomy glikemii i lipidów są wskaźnikami większej podatności na powikłania metaboliczne.

Przyrost masy ciała wydaje się być związany z rodzajem przyjmowanego leku. Natomiast przeliczona dawka leku nie była skorelowana z przyrostem masy ciała – może to wynikać z faktu, że o ile analizowane substancje (olanzapina, risperidon, kwetiapina, aripirazol) mogą w odpowiednich dawkach mieć porównywalne działanie przeciwpsychotyczne, o tyle zdecydowanie różnią się profilem działań niepożądanych.

Zaobserwowano również wzrost poziomu glikemii, triglicerydów i prolaktyny w trakcie leczenia. Zmiany te nie były istotne statystycznie.

2. Częstość metabolicznych działań niepożądanych w przypadku leków przeciwpsychotycznych stosowanych z powodu wskazań względnych

Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy grupą, u której leki były bezwzględnie konieczne, a pozostałymi pacjentami.

3. Stosowanie leków poza rejestracją

W psychiatrii dziecięcej większość leków stosowanych jest poza rejestracją ze względu na to, że niemal żadna z nowszych substancji nie została zarejestrowana do leczenia u dzieci i młodzieży. W badanej próbie 32 chorych jedna osoba przyjmowała lek zgodnie z rejestracją, ale tylko przez pewien czas (pacjentka ze schizofrenią, powyżej 15. roku życia przyjmowała aripirazol; niestety lek ten nie był w pełni skuteczny i w toku dalszego leczenia pacjentka otrzymywała dodatkowo olanzapinę, która jest zarejestrowana dla osób od 18. roku życia). Problem rejestracji leków dotyczy również innych dziedzin medycyny wieku rozwojowego. Tym niemniej lekarz, stosując lek poza rejestracją, jest w innej sytuacji prawnej niż lekarz, który stosuje lek zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Wydaje się, że w związku z tym stosując lek poza rejestracją (czyli niemal zawsze, jak wynika z niniejszego badania), należy wnikliwie oceniać stosunek korzyści do ryzyka i ze szczególną starannością monitorować proces leczenia.

4. Rutynowo stosowane metody monitorowania

W badanej próbie kontrolne badania laboratoryjne były wykonywane w mniejszym odstępzie czasu niż według cytowanych powyżej zaleceń. Pomimo zaobserwowania istotnego wzrostu masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych nie zmieniły się w sposób statystycznie istotny. Być może bardziej korzystne byłoby przeprowadzenie kontroli badań laboratoryjnych po 3 miesiącach od włączenia leku. Równocześnie jednak – wobec trudności finansowych i logistycznych, z jakimi boryka się system psychiatrycznej opieki ambulatoryjnej dla dzieci i młodzieży – pojawia się pytanie, czy pacjent będzie miał możliwość wykonania badań kontrolnych po wypisie.

Natomiast w badanej próbie przynajmniej dla części pacjentów – na przykład dla tego, który przytył 9 kg w ciągu 2 tygodni – pomiar masy ciała i obwodu talii raz w miesiącu, jak to jest proponowane przez niektórych badaczy (Pringsheim i wsp. 2011), wydaje się kontrolą zbyt rzadką. Wartościowe zatem wydają się zalecenia Jaremy (2008), w których podkreślono konieczność częstszej kontroli masy ciała w przypadku stosowania olanzapiny i kwetiapiny.

Ograniczenia i mocne strony badania

Ograniczeniem niniejszej pracy jest mała liczebność badanej grupy, różnorodność stosowanych leków, w tym w niektórych przypadkach politerapia, oraz różny czas, jaki upłynął pomiędzy poszczególnymi pomiarami. Utrudniało to jednoznaczną interpretację niektórych wyników. Heterogenność badanej grupy i stosowanych metod leczenia wynikała przede wszystkim z naturalistycznego charakteru badania.

Populacja osób leczonych w szpitalu nie jest reprezentatywna dla ogółu pacjentów – świadczy o tym chociażby inny rozkład rozpoznań niż opisywany w badaniach dotyczących prób złożonych z pacjentów ambulatoryjnych. Prawdopodobnie u pacjentów hospitalizowanych pojawia się konieczność stosowania wyższych dawek leków niż u osób leczonych ambulatoryjnie. Zatem wskazana byłaby ostrożność w odnoszeniu obecnych wyników do ogółu pacjentów.

Pojawia się również pytanie, na ile sam pobyt w szpitalu, który wiąże się ze zmianą trybu życia, diety i zwykle ograniczeniem aktywności fizycznej, jest czynnikiem, który sprzyja przyrostowi masy ciała. Również

proponowane w literaturze przedmiotu (Ho i wsp. 2011) interwencje, takie jak omówienie z pacjentem sposobu odżywiania i zachęcenie go do bardziej aktywnego trybu życia podczas przyjmowania leków, są trudne do realizacji w warunkach szpitalnych. Mimo to część pacjentów w badanej próbie schudła, jak to zostało powyżej omówione.

Naturalistyczny i obserwacyjny charakter badania – mimo iż powoduje pewne ograniczenia – ma również swoje mocne strony. Taka struktura badania daje możliwość oceny skutków stosowania leków przeciwpsychotycznych w różnorodnej populacji chorych i ocenę danych istotnych w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowanie

W badanej grupie głównym zaobserwowanym niekorzystnym skutkiem stosowania leków przeciwpsychotycznych był istotny przyrost BMI i masy ciała. Wydaje się zatem, że celowe byłoby monitorowanie tego parametru przynajmniej raz na dwa tygodnie i uwzględnienie stanu odżywienia pacjenta przy wyborze włączanego leku przeciwpsychotycznego. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Wkład autorów / Authors' contributions: BR, AP-B, FR – projekt badania, interpretacja wyników / conceptual work, interpretation of the research results; BR, JB, AJ-C, AP-B – uzyskanie i opracowanie danych / data collection, processing and analysis; BR – przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu / preparing of the final manuscript version

References / Piśmiennictwo

1. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012 Jan; 57: 52–8.
2. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FM, Aitchison KJ, Wong IC. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 139–50.
3. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014 17; 111: 25–34.
4. Correll CU, Sheridan EM, DeBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010 Mar; 12 (2): 116–41.
5. Díaz-Caneja CM, Moreno C, Llorente C, Espliego A, Arango C, Moreno D. Practitioner review: Long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55 (9): 959–80.
6. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T; CAMESA guideline group. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 234–41.
7. Jarema M. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2008; 3, 177–182.
8. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 157–65.
9. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1397–402.
10. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Dec; 21 (6): 517–35.

11. Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 1023–36.
12. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011; 16: 581–9.
13. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW, Reichman M, Shetterly S, Goodrich G, Andrade S, Correll CU, Gerhard T. Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics* 2014; 134: 1308–14.
14. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015 Oct; 14 (3): 339–47.
15. Wiśniewski A, Niwiński P, Serek R, Jung JS. Monitoring of second generation antipsychotic treatment in children. Poster. The First Interdisciplinary Congress „Psychiatry and Related Sciences”, Grecja, Ateny, 29.11–2.12.2012.