

## Przyrost masy ciała spowodowany działaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych

### Atypical antipsychotic-induced weight gain

Beata R. Godlewska<sup>1</sup>, Luiza Olajossy-Hilkesberger<sup>2</sup>, Halina Marmurowska-Michałowska<sup>2</sup>, Marcin Olajossy<sup>2</sup>, Jerzy Landowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AM w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

#### Summary

Introduction of a new group of antipsychotic drugs, called atypical because of the properties differing them from classical neuroleptics, gave hope for the beginning of a new era in treatment of psychoses, including schizophrenia. Different mechanisms of action not only resulted in a broader spectrum of action and high efficacy but also in a relative lack of extrapyramidal symptoms. However, atypical neuroleptics are not totally free from adverse effects. Symptoms such as sedation, metabolic changes and weight gain, often very quick and severe - present also in the case of classical drugs, but put to the background by extrapyramidal symptoms - have become prominent. Weight gain is important both from the clinical and subjective point of view – as associated with serious somatic consequences and as a source of enormous mental distress. These problems are addressed in this review, with the focus on weight gain associated with the use of specific atypical neuroleptics.

*Słowa klucze:* przyrost masy ciała, atypowe leki przeciwpsychotyczne

*Key words:* weight gain, atypical antipsychotics

#### „Prawidłowa” masa ciała i sposoby jej pomiaru

Pojęcie „prawidłowej” masy ciała zależy od rozpatrywanego kontekstu. O ile w aspekcie kulturowym i estetycznym jest ono relatywne, zależne od epoki i kultury, to w kontekście klinicznym staje się bardziej uchwytne, możliwe do wyrażenia w liczbach – co jest istotne, gdyż kliniczne konsekwencje otyłości są niezwykle poważne.

W sensie klinicznym otyłość to patologicznie duży odsetek tłuszczu w organizmie. Istnieje kilka sposobów jego pomiaru. Najprostszy to określenie tzw. współczynnika masy ciała – Body Mass Index (BMI) – według równania:  $BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 (\text{m}^2)$ . Prawidłowy BMI wynosi 18,5–24,9, nadwaga to BMI w zakresie 25,0–29,9,

otyłość BMI  $\geq 30,0$ . Dzieli się ona na trzy klasy (BMI 30,0–34,9; 35,0–39,9 i  $\geq 40,0$ ), które korelują z ryzykiem wystąpienia chorób związanych z otyłością. Współczynnik ten, choć prosty do wyliczenia i bardzo użyteczny, nie pozwala jednak stwierdzić, jak rozłożony jest tłuszcz w organizmie. O tym mówią natomiast inne, łatwe do zmierzenia parametry: obwód talii, korelujący z otyłością typu brzuszego oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder. O wiele dokładniejszych pomiarów można dokonać za pomocą TK czy MRI, jednak w praktyce nie są one w tym celu wykorzystywane ze względu na ich złożoność, koszt i relatywnie niewielki pożytek kliniczny.

### **Kliniczne konsekwencje nadwagi i otyłości – zwłaszcza u osób chorych na schizofrenię**

Śmiertelność wzrasta wraz z przekroczeniem normy BMI – w niewielkim stopniu przy nadwadze, ale znacząco przy otyłości (BMI  $> 30,0$ ), zwłaszcza przy brzusznej lokalizacji tłuszczu [1]. U osób, u których skrajna otyłość (BMI  $> 45$ ) występuje już w młodym wieku (20–30 r.ż.), długość życia skraca się średnio o 13 lat [2]. Wiąże się to z występowaniem wielu chorób: przede wszystkim cukrzycy typu II, nadciśnienia tętniczego, chorób naczyń (wieńcowych, mózgowych), ale też kamicy żółciowej, chorób stawów, zaburzeń oddychania [3].

Częstym skutkiem wzrostu wagi jest niechęć chorych, zwłaszcza kobiet, do przyjmowania leków, które go wywołały, ich odstawianie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, a w konsekwencji – nawrót choroby psychicznej. I nie jest to problem błahy – wykazano, że od wprowadzenia leków atypowych subiektywnie najmniej akceptowanym przez pacjentów objawem ubocznym jest właśnie przyrost masy ciała, wyprzedzający objawy pozapiramidowe. Dla chorych, którzy i tak są już społecznie „naznaczeni” chorobą psychiczną, otyłość oznacza dalszą stygmatyzację i jeszcze bardziej utrudnia znalezienie przyjaciół czy założenie rodziny.

Do ciekawych wniosków doszli Fontaine i wsp. [4]. W oparciu o dane z Framingham Heart Study stwierdzili, że z powodu klinicznych konsekwencji przyrostu masy ciała o 10 kg po 10 latach stosowania klozapiny umiera podobna liczba pacjentów do tej, którym klozapina zapewniła przeżycie poprzez redukcję myśli samobójczych: w ciągu 10 lat klozapina miała zapobiec samobójstwu 492/100 000 chorych na schizofrenię, ale w tym samym okresie z powodu negatywnych skutków otyłości związanej z jej stosowaniem umierało 416/100 000 tych chorych.

### **Przyrost masy ciała podczas stosowania poszczególnych atypowych leków przeciwpsychotycznych**

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie wpływu poszczególnych atypowych leków przeciwpsychotycznych na przyrost masy ciała. Zwrócono uwagę na zakres zmian w przypadku każdego z tych leków. Uwzględniono leki dostępne obecnie na rynku polskim lub których rejestracja w najbliższym czasie jest prawdopodobna.

Wyboru publikacji dotyczących poszczególnych leków atypowych dokonano w oparciu o bazę PubMed. Ze względu na olbrzymią liczbę takich publikacji w niniej-

szej pracy uwzględniono te, które obejmowały liczbę osób zapewniającą statystyczną poprawność wyników oraz opisy nietypowych przypadków. Ponadto dokonano podziału badań według czasu ich trwania. Przy analizie badań należy jednak pamiętać, że zwykle przytaczane są wartości uśrednione, a w rzeczywistości zakres zmian masy ciała jest szeroki i dotyczy tylko części chorych. W tabeli zawarto przeprowadzone dotychczas badania porównujące leki atypowe. W niektórych spośród nich z lekami atypowymi porównywano także leki klasyczne, co pozwala na uzyskanie pełniejszego obrazu zmian masy ciała związanych z tą grupą leków.

### Klozapina

Klozapina to prototypowy atypowy lek przeciwpsychotyczny o dużej skuteczności. Nie jest ona jednak wolna od objawów niepożądanych, z których jednym jest znaczący przyrost masy ciała.

Pierwsze badania dotyczące tego zagadnienia przeprowadzono 30 lat temu, a od połowy lat 80. ich liczba wzrosła. W badaniach krótkoterminowych obserwowano średni wzrost masy ciała w zakresie od 1,2 kg [5] do 6,9 kg [6], a w swej metaanalizie Allison i wsp. [7] po 10 tygodniach przytaczali wartość 4,45 kg.

Także w większości badań długoterminowych stwierdzano znaczne wzrosty wagi (od 3,1 kg [8] do 7,7 kg [9]), zwykle u dużego odsetka badanych. Juul Povlsen i wsp. [10], po średnio 2,75 roku monoterapii klozapiną, obserwowali wzrost wagi u 12,9% spośród 85 pacjentów (u kilku znaczący – do 24 kg), a John i wsp. [11] u 73% spośród 99 pacjentów, średnio o 5,2 kg (u 27% powyżej 10% wagi wyjściowej). Henderson i wsp. [12] wykazali, że przyrost masy ciała jest długoterminowy (do 46 miesięcy od włączenia klozapiny, średnio 0,53 kg/m w ciągu 60 miesięcy), co obserwowali też Meltzer i wsp. [13] (znamiennosć zarówno po 6 tygodniach – 3,7 kg, jak i 6 miesiącach – 7,3 kg, różnica między tymi punktami czasowymi – istotna).

Z badań porównawczych, przedstawionych w tabeli 1, wynika, że przyrost masy ciała podczas stosowania klozapiny jest wyższy niż przy innych lekach, z wyjątkiem olanzapiny, zarówno przy jej użyciu krótkoterminowym, jak i długoterminowym (2,3–6,9 kg).

W kilku badaniach oceniano związek między przyrostem masy ciała a odpowiedzią na leczenie klozapiną. Bustillo i wsp. [14] takiej korelacji nie obserwowali, wykazywało ją jednak wielu badaczy [13, 15, 16, 17], obserwując dodatkowo związek z następczą stabilnością obrazu klinicznego [16] czy różnice dotyczące płci (np. korelacja tylko dla grupy kobiet) [17]. Z powyższych badań wynika, że ryzyko klinicznie istotnego wzrostu wagi może być najwyższe u osób osiągających największe korzyści z leczenia.

### Olanzapina

W większości przeprowadzonych badań, zarówno krótko-, jak i długoterminowych, podczas stosowania olanzapiny obserwowano znaczący przyrost masy ciała, zwykle znamienne wyższy niż w przypadku innych leków, np. haloperidolu, risperidonu (badania te przedstawiono szczegółowo w tabeli 1). Podobnie jak w przypadku innych

leków, w poszczególnych badaniach dotyczył on różnego odsetka badanych osób, od 13,6% [18] aż do 90,5% [19].

Bardzo często wzrost wagi był znaczny już po kilku tygodniach. W poszczególnych badaniach krótkoterminowych wahał się od 1,88 kg po 6 tygodniach [20] (w tym badaniu, przeprowadzonym przez Tollefsona i wsp., na uwagę zasługuje liczna grupa – 1336 chorych) aż do 7,2 kg po 12 tygodniach [19]. Allison i wsp. [7], we wspomnianej już metaanalizie, opisali średni wzrost wagi o 4,15 kg po 10 tygodniach.

Znaczący wzrost masy ciała utrzymywał się także podczas długoterminowego stosowania olanzapiny. Opisywano zmianę średnio o 4,1 kg po 28 tygodniach [21], 6,26 kg w dużej grupie, 573 osób po 39 tygodniach [22], a nawet 11,3 kg po 6 miesiącach [23] (jedynie 11 chorych).

Podobnie jak w przypadku klozapiny, także w odniesieniu do olanzapiny stwierdzono korelację między przyrostem masy ciała a skutecznością leczenia [15, 18].

### Risperidon

Przyrost masy ciała podczas przyjmowania risperidonu nie jest tak duży, jak w przypadku klozapiny bądź olanzapiny, niemniej jednak bywa znaczący. W różnych badaniach dotyczył od około 20% [24] do 40% [19] osób przyjmujących ten lek.

W większości badań krótkoterminowych, łącznie z metaanalizą Owensa [25], obserwowano przyrost masy ciała na poziomie 1–2 kg [6]. Także w metaanalizie Allisona i wsp. [7] po 10 tygodniach przyrost wagi wyniósł 2,10 kg. Marder i Meibach [26] stwierdzili dodatnią i istotną statystycznie korelację między wzrostem wagi a dawką leku (2, 6, 10 i 16 mg;  $p < 0,05$ ). Nieliczni badacze obserwowali większe przyrosty wagi, np. Ratzoni i wsp. [19] o 3,9 kg (6,6% wartości wyjściowych).

Badania długoterminowe są mniej liczne. Tran i wsp. [21] oraz Lee i wsp. [27] wykazali niezbyt duże przyrosty wagi (odpowiednio 2,3 kg po 28 tygodniach i 2,74 kg po 93 tygodniach), a Ganguli i wsp. [28] po 4 miesiącach nawet jej niewielki spadek (-0,3 kg). Niektórzy badacze obserwowali jednak znacznie większe przyrosty masy ciała, np. Wirshing i wsp. [8] o 5,0 kg po 25 tygodniach leczenia, a McIntyre i wsp. [23] o 5,9 kg po 6 miesiącach.

Interesujące są też opisy pojedynczych przypadków, obserwowano np. przyrost wagi o 46,4 kg po roku przyjmowania leku [29].

W porównaniu z innymi lekami risperidon powoduje przeciętny przyrost masy ciała – zwykle mniejszy niż olanzapina, klozapina, zotepina czy sulpiryd, ale większy niż haloperidol czy sertindol (tab. 1).

Podobnie jak w przypadku klozapiny i olanzapiny próbowano ocenić związek przyrostu masy ciała podczas leczenia risperidonem z odpowiedzią na ten lek. Lane i wsp. [30] obserwowali taką korelację, a Czobor i wsp. [15] ją negowali.

### Kwetiapina

Większość badań z udziałem kwetiapiny to badania krótkoterminowe, trwające 6 tygodni, przeprowadzone jednak w dość licznych grupach, od 200 do 400 pacjentów. Choć wykazywano znaczne wzrosty wagi, przykładowo w badaniu Borisona i wsp. [31] (średnio 5,5 kg, u 25% powyżej 7% wagi wyjściowej) oraz McIntyre i wsp. [32] (odpowiednio 7,55 kg oraz 55,6%), ale w większości badań [33, 34] przyrost masy

ciała był jednak niższy, na poziomie 2 kg. U około 25% osób przekraczał jednak 7% wagi wyjściowej i przewyższał powodowany przez placebo [31, 33], haloperidol [33] i chlorpromazynę [34] (tab. 1).

Arvanitis i wsp. [33] badali zależność między wzrostem wagi po 6 tygodniach a dawką kwetiapiny, nie stwierdzając znaczących różnic (tabela 1). Gunasekara i Spencer [35] przytaczali wzrost masy ciała o 2,1 kg po 4–8 tygodniach, 3,5 kg po 18–26 tygodniach i 5,6 kg po roku.

#### Amisulpryd

Z przeprowadzonych badań zgodnie wynika, że przyrost masy ciała podczas leczenia amisulprydem jest niewielki. Zarówno w badaniach krótkoterminowych, jak i długoterminowych nie przekraczał 1,5 kg [36, 37] (tab. 1). Leucht i wsp. [38] przeprowadzili analizę 11 badań, obejmujących łącznie 1392 chorych. Po 10 tygodniach średni przyrost masy ciała wynosił 0,8 kg, bez związku z dawką dobową, a po roku, dla 548 chorych dostępnym ocenie, 1,4 kg.

#### Ziprasidon

W wielu badaniach stwierdzano, że ziprasidon powoduje najmniejszy wśród leków atypowych przyrost masy ciała, a wręcz jej obniżenie. W metaanalizie Allisona i wsp. [7] po 10 tygodniach wzrost wagi wyniósł 0,04 kg. Arato i wsp. [39] po roku w grupie 294 chorych obserwowali jej spadek średnio o 4,6 kg (mężczyźni) i 3,6 kg (kobiety), porównywalny z placebo, Keck i wsp. [40] po 4 tygodniach u 139 chorych nieznamienny wzrost o 1 kg. Spadek wagi utrzymywał się przy dłuższym stosowaniu ziprasidonu (-3,6 kg po 6 miesiącach) [41].

#### Aripiprazol

Aripiprazol, o ile powoduje przyrost masy ciała, to jest on niewielki, a często jego stosowanie wiąże się z jej spadkiem. Marder i wsp. [42], w dużej grupie, liczącej 932 chorych, po 6 tygodniach stwierdzili nieznamienny przyrost masy ciała o 0,7 kg, Keck i wsp. [43] w grupie 262 chorych obserwowali zmiany na poziomie placebo (okres obserwacji co najmniej 2 tygodnie), a McQuade i wsp. [44] po 26 tygodniach w grupie 317 osób stwierdzili średni spadek masy ciała o 1,37 kg – znaczny wzrost wagi, choć wystąpił, dotyczył tylko 14% badanych.

#### Sertindol

Przyrost masy ciała podczas przyjmowania tego leku wydaje się być podobny zarówno w przypadku krótko-, jak i długoterminowego leczenia. Van Kammen i wsp. [45], w grupie 205 pacjentów, po 40 dniach stwierdzili średni wzrost wagi o 3,3 kg (placebo 0,8 kg). Zimbhoff i wsp. [46], w grupie 497 chorych, po 8 tygodniach opisywali podobny wzrost wagi jak przy haloperidolu, a wyższy niż przy placebo (tab. 1), a Tamminga i wsp. [47] u 402 pacjentów po 12 miesiącach odnotowali średni wzrost wagi o około 3 kg, przy czym przybór masy był zauważalny głównie w pierwszych trzech miesiącach leczenia.

#### Podsumowanie

Podsumowując można stwierdzić, że największy przyrost masy ciała wywołują klozapina i olanzapina, umiarkowany lub wysoki – kwetiapina, risperidon, sertindol i zotepina, niski – amisulpryd, a bardzo niski lub wręcz jej spadek – ziprasidon.

Zważywszy na kliniczne znaczenie polekowego przyrostu masy ciała, wielu badaczy próbowało określić czynniki predykcyjne. Najczęściej postulowano jego związek z niskim wyjściowym BMI [19, 20, 22, 26, 30], pojawiały się jednak także doniesienia taki związek negujące [8, 48]. W różnych badaniach obserwowano także związek z dawką leku [30], wiekiem [6, 30], płcią [18, 19], podtypem schizofrenii (niezróżnicowanym) [30], w innych z kolei – negowano związek z płcią [20, 26], wiekiem [26], dawką [19, 26] czy długością leczenia [19, 26]. Podejmowano też próby powiązania wzrostu masy ciała z czynnikami genetycznymi.

Postulowano również pozytywną rolę polekowego wzrostu masy ciała w szczególnych przypadkach, jak na przykład w przypadku anoreksji (badanie Powersa i wsp. [49]).

Niemniej jednak, zwykle zjawisko to ma negatywne konsekwencje, dlatego każdy klinicysta powinien być świadomy jego istnienia oraz posiadać wiedzę, z jakimi lekami jest ono związane i jak można sobie z nim radzić.

Sposobów na walkę z przyrostem masy ciała jest kilka [50]. Ich szczegółowe omówienie wymaga odrębnego opracowania. Ogólnie mówiąc, obejmują one przyjęcie przez pacjenta odpowiedniego stylu życia, uwzględniającego właściwą dietę i aktywność fizyczną, prowadzenie dzienniczków spożywanych pokarmów z odnotowywaniem aktualnej wagi, uczestnictwo w zajęciach psychoedukacji, czytanie odpowiednich publikacji oraz uczestnictwo w grupach wsparcia. Wszystkie interwencje powinny być dostosowane do szczególnej grupy pacjentów, jaką tworzą osoby chore na schizofrenię, z uwzględnieniem ewentualnych deficytów poznawczych i motywacyjnych. Próby farmakologicznego zapobiegania wzrostowi masy ciała obejmują stosowanie nizatydyny, amantydyny, fluoksetyny, reboksetyny, topiramatu, orlistatu, sibutraminy i metforminy, równocześnie z lekami przeciwpsychotycznymi. Badania nad stosowaniem takich połączeń leków są jednak nieliczne, i chociaż ich wyniki mogą wydawać się zachęcające, to były one prowadzone w zbyt małych grupach i przez zbyt krótki okres, aby można było obecnie zalecać ich stosowanie w praktyce klinicznej.

#### **Прирост массы тела, вызванный действием атипичных противопсихотических лекарств**

##### **Содержание**

Введение в практику новой группы противопсихотических лекарств, которые ввиду на их особенности, отличающие их от применяемых до сего времени препаратов названы атипичными, дало надежду на начало новой эры при лечении психозов, в том числе шизофрении. Результатом иного механизма действия эти лекарства обладают более широким спектром действия и большой эффективностью, а тоже и относительное отсутствие экстрапирамидных симптомов. Атипичные лекарства, однако, не полностью свободны от побочных явлений. Особенно резко обозначены симптомы, хотя также присутствующие и при применении классических противопсихотических лекарств, но отходящие на дальший план экстрапирамидные симптомы, такие как седация, метаболические изменения. Особенное внимание при применении атипичных препаратов обращает на себя прирост массы тела, иногда очень быстрый, значительный. Прирост массы тела существенен как с клинической точки зрения, так и связанный с большими последствиями в состоянии здоровья. Нарушается субъективное чувство пациента, как источник большого психического дискомфорта. Заданием настоящей работы было представление литературного обзора о проблеме влияния отдельных лекарств из группы атипичных препаратов, на прирост массы тела. Учтены также данные о лекарствах, доступных на польском рынке, или же регистрация которых наступит в ближайшее время.

## Gewichtszunahme verursacht durch die Wirkung von atypischen antipsychotischen Mitteln

### Zusammenfassung

Die Einführung einer neuen Gruppe der Antipsychotika, die wegen ihrer sie von bisherig angewandten Mitteln unterscheidenden Eigenschaften als atypisch bezeichnet wurden, begann hoffentlich eine neue Ära in der Behandlung von Psychosen, darunter auch Schizophrenie. Der Mechanismus einer differenten Wirkung beruht nicht nur auf einem breiteren Wirkungsspektrum und großer Wirksamkeit, aber auch auf einem relativen Mangel an außerpyramidalen Symptomen. Die atypischen Mittel sind aber nicht ganz frei von Nebenwirkungen. Es wurden besonders die Symptome hervorgehoben, die zwar auch bei klassischen Mitteln erscheinen, aber sie wurden durch die außerpyramidalen Symptome in den Hintergrund geschoben, wie Sedation, metabolische Veränderungen, besonders Gewichtszunahme, oft eine sehr schnelle und signifikante. Die Gewichtszunahme ist wichtig sowohl in der klinischen Bedeutung - als mit ernstesten gesundheitlichen Problemen verbunden - als auch in der subjektiven Empfindung der Patienten, als Quelle eines großen psychischen Dyskomforts. Das Ziel der vorliegenden Übersicht ist die Annäherung des Einflusses der einzelnen atypischen Mittel auf die Gewichtszunahme. Man berücksichtigte die Medikamente, die auf dem polnischen Markt zugänglich sind oder solche, deren Zulassung in der nächsten Zeit höchstwahrscheinlich ist.

## Le grossissement causé par les médicaments antipsychotiques atypiques

### Résumé

L'introduction des médicaments antipsychotiques nouveaux, appelés atypiques, différant des médicaments traditionnels, donne de belles espérances de commencer la nouvelle époque de la thérapie des psychoses, surtout la schizophrénie. Ces médicaments atypiques ont plus grande efficacité et relativement ils ne causent pas de symptômes extra pyramidaux à cause de leur mécanisme d'agir différemment. Pourtant ces médicaments ne sont pas libres d'effets défavorables. On accentue surtout les symptômes tels que : sédation, troubles métaboliques –grossissement souvent très grand et très vite. Ce grossissement est important du point de vue clinique (graves conséquences pour la santé) ainsi que du point de vue subjectif (énorme stress psychique). Cet article donne la revue de la littérature en question y compris la présentation des médicaments qui ne sont pas pour l'instant accessibles en Pologne.

### Piśmiennictwo

1. Durazo-Arvizu RA, McGee DL, Cooper RS, Liao Y, Luke A. *Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population*. Am. J. Epidemiol. 1998; 147(8): 739–749.
2. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. *Years of life lost due to obesity*. JAMA 2003; 289 (2): 187–193.
3. Kawachi I. *Physical and psychological consequences of weight gain*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60 (suppl.) 21: 5–9.
4. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, Allison DB. *Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate*. Psychiatry Res. 2001; 101 (3): 277–288.
5. Kelly DL, Conley RR, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. *Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia*. Ann. Clin. Psychiatry 2003; 15 (3–4): 181–186.
6. Wetterling T, Mussigbrodt HE. *Weight gain: side effect of atypical neuroleptics?* J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19 (4): 316–321.
7. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156 (11): 1686–1696.

8. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. *Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60 (6): 358–363.
9. Lambertini JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. *Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine*. Am. J. Psychiatry 1992; 149 (5): 689–690.
10. Juul Povlsen U, Noring U, Fog R, Gerlach J. *Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years*. Acta Psychiatr. Scand. 1985; 71 (2): 176–185.
11. John JP, Chengappa KN, Baker RW, Gupta B, Mortimer MT. *Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for the treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients*. Ann. Clin. Psychiatry 1995; 7 (3): 119–125.
12. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study*. Am. J. Psychiatry 2000; 157 (6): 975–981.
13. Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. *Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology*. Schizophr. Res. 2003; 59 (1): 19–27.
14. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. *Differential effect of clozapine on weight: a controlled study*. Am. J. Psychiatry 1996; 153 (6): 817–819.
15. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. *Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association*. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22 (3): 244–251.
16. Jalenques I, Tauveron I, Albuissou E, i in. *Weight gain as a predictor of long term clozapine efficacy*. Clin. Drug Invest. 1996; 12: 16–25.
17. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY. *Weight gain among patients on clozapine*. Psychiatr. Serv. 1999; 50 (5): 704–705.
18. Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon BJ. *Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia*. BMC Psychiatry 2005; 5 (1): 3.
19. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R. *Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2002; 41 (3): 337–43.
20. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (4): 457–465.
21. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17 (5): 407–418.
22. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (2): 92–100.
23. McIntyre RS, Mancini DA, Srinivasan J, McCann S, Konarski JZ, Kennedy SH. *The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder*. Can. J. Clin. Pharmacol. 2004; 11 (2): 218–226.
24. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. *Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 2002; 159 (2): 255–262.
25. Owens DGC. *Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review*. J. Clin. Psychiatry 1994; 55 (supl.): 29–35.

26. Marder SR, Meibach RC. *Risperidone in the treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1994; 151 (6): 825–835.
27. Lee E, Leung CM, Wong E. *Atypical antipsychotics and weight gain in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (6): 864–866.
28. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. *Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone*. Schizophr. Res. 2001; 49 (3): 261–267.
29. Penn JV, Martini J, Radka D. *Weight gain associated with risperidone*. J. Clin. Psychopharmacol. 1996; 16 (3): 259–260.
30. Lane HY, Chang YC, Cheng YC, Liu GC, Lin XR, Chang WH. *Effects of patient demographics, risperidone dosage, and clinical outcome on body weight in acutely exacerbated schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64 (3): 316–320.
31. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. *ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia*. U.S. SEROQUEL Study Group. J. Clin. Psychopharmacol. 1996; 16 (2): 158–169.
32. McIntyre RS, Trakas K, Lin D, Balshaw R, Hwang P, Robinson K, Eggleston A. *Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment: results from the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia*. Can. J. Psychiatry 2003; 48 (10): 689–694.
33. Arvanitis LA, Miller BG. *Multiple fixed doses of „Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo*. The Seroquel Trial 13 Study Group. Biol. Psychiatry 1997; 42 (4): 233–246.
34. Peuskens J, Link CG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia*. Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96 (4): 265–273.
35. Gunasekara NS, Spencer CM. *Quetiapine: a review of its use in schizophrenia*. CNS Drugs 1998; 9: 325–340.
36. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. *Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1997; 170: 18–22.
37. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J; SOLIANOL Study Group. *A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2004; 19 (2): 63–69.
38. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. *Amisulpride is an „atypical” antipsychotic associated with low weight gain*. Psychopharmacology (Berl). 2004; 173 (1–2): 112–115.
39. Arato M, O’Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group. *A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17 (5): 207–215.
40. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. *Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl). 1998; 140 (2): 173–184.
41. Cohen S, Fitzgerald B, Okos A, Khan S, Khan A. *Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 60–62.
42. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. *Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials*. Schizophr. Res. 2003; 61 (2–3): 123–136.
43. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G. *Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania*. Am. J. Psychiatry 2003; 160 (9): 1651–1658.
44. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. *A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (supl.) 18: 47–56.

45. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Sebree TB. *A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl). 1996; 124 (1-2): 168–175.
46. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ, Sebree TB, Wallin BA, Kashkin KB. *Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia*. Sertindole Study Group. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (6): 782–791.
47. Tamminga CA, Mack RJ, Granneman GR, Silber CJ, Kashkin KB. *Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12 (supl.) 1: 29–35.
48. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. *Weight gain induced by clozapine*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1995; 5 (4): 437–440.
49. Powers PS, Santana CA, Bannon YS. *Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial*. Int. J. Eat. Disord. 2002; 32 (2): 146–154.
50. Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. *Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action*. Gen. Hosp. Psychiatry 2000; 22 (4): 224–235.
51. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. *Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study*. The Risperidone Study Group. Am. J. Psychiatry 1998; 155 (4): 499–504.
52. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. *Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs*. Am. J. Psychiatry 1999; 156 (2): 312–314.
53. Simpson MM, Goetz RR, Devlin MJ, Goetz SA, Walsh BT. *Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62 (9): 694–700.
54. Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ, Sim CB. *A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12 (3): 123–130.
55. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. *Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months*. J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. 1998; 8 (3): 151–159.

Adres: Beata Godlewska  
 Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych  
 Akademia Medyczna  
 80–952 Gdańsk, ul. Dębinki 7 bud. 25

Otrzymano: 12.09.2005  
 Zrecenzowano: 2.01.2006  
 Przyjęto do druku: 10.05.2006

#### ANEKS TABELA 1

WYJAŚNIENIA SKRÓTÓW: mc – masa ciała, wmc – wyjściowa masa ciała, wBMI – wyjściowy BMI, ↑mc – wzrost masy ciała, ↓mc – spadek masy ciała, n – liczba badanych osób, D – średnia dawka dobową lub zakres dawek, nz – nieznamienne, amisul – amisulpryd, aripip – aripiprazol, kloz – klozapina, kwet – kwetiapina, olanz – olanzapina, risp – risperidon, sert – sertindol, chlorpro – chlorpromazyna, halo – haloperidol, perf – perfenazyna, bl – bez leków, > – większy, powyżej, < – mniejszy, poniżej, ↑mc>7% (3%, 5%, 10%) – wzrost masy ciała powyżej 7% (3%, 5%, 10%) wagi wyjściowej

Tabela 1. Badania porównawcze dotyczące przyrostu masy ciała związanego ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Badacze	Czas trwania badania	Klozapina	Olanzapina	Risperidon	Inne leki atypowe	Leki klasyczne/ Placebo	Znamiennosć (p)	Uwagi
Hummer i wsp. [48]	do 68 tyg. (min. 6 tyg.)	+3,5 kg (maks. 9,2 kg), n=31				Haloperidol (n=11): +1,5 kg (max. 2 kg)	Znamienna różnica między lekami p=0,036	kloz: ↑mc u 77,8% (35,7% chorych >10% wmc po 1 roku)
Bustillo i wsp. [14]	10 tygodni, następnie do 1 roku (tylko kloz)	+5,3 kg n=19 D=410,5 mg				Haloperidol +0,7 kg n=20 D=24,8 mg		Po 10 tyg.: kloz: ↑mc ≥7% wmc, halo: ↑mc ≥1% wmc Po 1 roku w grupie leczonej kloz: ↑mc ≥10% wmc u 58% badanych ↑mc ≥20% wmc u 20% badanych ↑mc ≥15% u 42% badanych ↑mc ≥5% u 75% badanych
Bondolfi i wsp. [51]	8 tyg.	+2,7 kg n=43, D=291,2 mg		+1,1 kg n=43, D=6,4 mg			p=0,01 dla kloz p=0,61 dla halo	
Kraus i wsp. [52]	4 tyg.	+2,3 kg +0,8 kg/m <sup>2</sup> n=11	+3,9 kg +1,3 kg/m <sup>2</sup> n=8			Haloperidol +0,1 kg +0,1 kg/m <sup>2</sup> n=13	p=0,01 dla kloz p<0,001 dla olanz p=0,94 dla halo	Bez leków (n=12): -0,6 kg (-0,2 kg/m <sup>2</sup> ); znamienny ↑leptyny w S przy kloz i olanz
Wetterling i Mussigbrodt [6]	ok. 30 dni	+6,9 kg +4,1% wBMI n=29		+1,5 kg +2,4% wBMI n=15	Zotepina (n=19): +4,3 kg +6,3% wBMI	Różne leki (n=49): +0,0-0,5 kg, +0,0-0,6% wBMI		↑mc > u osób młodszych i mniej otyłych
Wirshing i wsp. [8]	od 24,7 tyg. (halo) do 73,1 tyg. (olanz)	+3,1 kg	+6,8 kg +8,8% wmc n=20	+5,0 kg +6,4% wmc n=38	Sertindol +3,1 kg, +4,1% wmc n=8	Haloperidol +3,7 kg, +4,4% wmc n=43	p znamiennie: kloz i olanz > halo i sert	↑mc koreluje z powinowactwem do receptorów H1 brak związku ↑c z wmc
Simpson i wsp. [53]		+0,22 kg/tydz. n=47	+0,76 kg/tydz. n=45	+0,15 kg/tydz. n=36		Leki klasyczne ogóln.: +0,27 kg/tydz. n=51 Bez leków: +0,09 kg/tydz. n=65	olanz > klo, p=0,001 olanz > ris, p=0,001 kloz > okres bl, p=0,036 olanz > okres bl, p=0,001 risp > okres bl, p=ns okres bl a leki atypowe, p=0,001 okres bl a leki klasyczne, p=ns	Brak korelacji między BMI (<29,9 i >30,0) a ↑mc

Hong i wsp. [54]	12 tyg.	n=21, D=543 mg	+3,4 kg D=50 mg	+2,10 kg	Sertindol +2,92 kg Ziprasidon +0,04 kg	od +0,39 kg (molindon) do +3,19 kg (fionydazyne)	Różnica między lekami nieznamienna p=0,295	↑mc>5% u 21,1% badanych ↑mc>5% u 42,1% badanych
Kelly i wsp. [5]	8 tyg.	+1,2 kg n=13 (kloz+olanz) D=450 mg	+3,4 kg D=50 mg	+2,10 kg	Sertindol +2,92 kg Ziprasidon +0,04 kg	od +0,39 kg (molindon) do +3,19 kg (fionydazyne)		Wysokie dawki (kloz 450 mg, olanz 50 mg) u pacjentów lekoopornych
Allison i wsp. [7]	10 tyg.	+4,45 kg	+4,15 kg	+2,10 kg	Sertindol +2,92 kg Ziprasidon +0,04 kg	od +0,39 kg (molindon) do +3,19 kg (fionydazyne)		Metaanaliza 81 badań
Yolavka i wsp. [24]	14 tyg.	+4,2 kg n=40 D=200-800 mg	+5,4 kg n=39 D=10-40 mg	+2,3 kg n=34 D=4-16 mg		+0,2 kg n=37 D=10-20 kg		
Ascher-Svanum i wsp. [18]	6 tyg.	+2,0 kg n=1337 D=5-20 mg	+2,0 kg n=1337 D=5-20 mg			Haloperidol +0,3 kg n=669 D=5-20 mg	Znamienna różnica między lekami p<0,001	↑mc>7%, ola 13,6%, halo 3,0% badanych ↓mc lub ↑mc<3% wmc: ola 59%, halo 82% badanych ↑mc>u mężczyzn: K: 0,9 kg, M: 1,5 kg, p<0,001; >7% ↑mc: K: 8,1%, M: 11,2%
Kinon i wsp. [22]	min. 39 tyg. (olanz śr. 2,54 roku, halo 1,15 roku)	+6,26 kg n=573 D=5-20 mg	+6,26 kg n=573 D=5-20 mg			Haloperidol +0,69 kg n=103 D=5-20 mg	Znamienna różnica między lekami p<0,001	Olanz: trend w stronę plateau po 39 tyg.; Brak związku z dawką (p≥0,183) Związek ↑mc z wyższym wBMI (odcieto 27,6) (p=0,001)
Toilefson i wsp. [20]	6 tyg.	+1,88 kg n=1336 D=13,2 mg	+1,88 kg n=1336 D=13,2 mg			Haloperidol +0,02 kg n=660 D=11,8 mg	Znamienna różnica między lekami p<0,001	↑mc olanz>halo, ↓mc (≥7% wmc) halo>olanz (odpowiednio 4,6% i 2,5% badanych) > ↑mc u osób z niższym wBMI
Ganguli i wsp. [28]	4 mies.	+2,2 kg +0,8 kg/m2 n=50	+2,2 kg +0,8 kg/m2 n=50	-0,3 kg -0,1 kg/m2 n=50			↑mc i BMI: olanz: p<0,001 risp: p=nz	
Razoni i wsp. [19]	12 tyg.	+7,2 kg (+11,1%) n=21	+7,2 kg (+11,1%) n=21	+3,9 kg (+6,6%) n=21		Haloperidol: +1,1 kg (+1,5%) n=8	p<0,01 dla olanz p<0,01 dla risp p=nz dla halo Znamienna różnica: olanz>halo, risp>halo	Adolescenci ↑mc>7%, ola: 90,5%, ris: 42,9%, halo: 12,5% badanych

Lee i wsp. [27]	21–255 tyg. (olanaz śr. 103,5 tyg., risp śr. 93,2 tyg.)		+8,34 kg n=28 D=12,4 mg	+2,74 kg n=28 D=4,5 mg			Znamienna różnica między lekami p<0,005	> ↑mc przy niższej wmc i wBMI; Brak korelacji z płcią, wiekiem, dawką i czasem trwania leczenia
McIntyre i wsp. [23]	6 mies.		+11,3 kg n=11 D=12,69 mg	+5,9 kg n=10 D=2,88 mg			p=0,001 dla olanaz p=0,023 dla risp olanaz> risp, p=0,001	Choroba afektywna dwubiegunowa Olanaz i risp jako dodatek do innych leków ↑mc>7%; olanaz 24,1%, risp 23,7%, kwet 55,6% badanych kwet>olanaz i risp prawdopodobień- stwo >7% i >10% ↑ mc (olanaz= risp, p=ns)
McIntyre i wsp. [32]			+3,72 kg	+1,62 kg		Kwetiapina +7,55 kg		
Tran i wsp. [21]	28 tyg.		+4,1 kg n=172 D=17,2 mg	+2,3 kg n=172 D=7,2 mg			Znamienna różnica między lekami p=0,015	
McQuade i wsp. [44]	26 tyg.		+4,23 kg n=161	-1,37 kg		Aripirazol, n=156	Znamienna różnica między lekami p<0,001	↑mc>7%; olanaz 37%, aripip 14% badanych
Mortimer i wsp. [37]	6 mies.		+3,9 kg D=5–20			Amisulpyd D=200- 800 mg, +1,6 kg		↑mc>7%; olanaz 35,1%, amisul 20,6% badanych
Kelly i wsp. [55]	6 mies.			+8,64 kg +3,67 kg/m <sup>2</sup>			Znamienna różnica między risp a lekami klasycznymi p=0,0011	Adolescenci Bez leków: -1,04 kg, -1,01 kg/m <sup>2</sup> Brak związku z dawką
Arvanitis i wsp. [33]	6 tyg.					Kwetiapina, n=361 75 mg +0,9 kg, 150 mg +2,9 kg, 300 mg +2,0 kg, 600 mg +2,6 kg, 750 mg +2,3 kg	kwet>halo i placebo	↑mc>7%; kwet: 75mg–11%, 150mg–17%, 300mg–10%, 600mg–16%, 750mg–13% badanych halo. 4% badanych
Peuskens i Link [34]	6 tyg.					Kwetiapina +1,8 kg n=207, D=407 mg	kwet>chlorpro	↑mc>7%; kwet: 27%, chlorpro: 18% badanych
Zimbroff i wsp. [46]	8 tyg.					Sertindol +2,2 do +3,3 kg D=12, 20 i 24 mg n=497 (obie grupy)		↑mc serf=halo, serf>placebo