

Poprawa stanu psychicznego a przyrosty masy ciała po krótkotrwałej terapii olanzapiną

Improvement of mental state and increase of body mass after short-term olanzapine therapy

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii UM w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Adrian Kostulski, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 71, e-mail: akos@csk.umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Olanzapina należy do leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP2), wprowadzenie których stworzyło nowe możliwości w leczeniu schizofrenii i innych psychoz. Leki te charakteryzują się odmiennym od klasycznych neuroleptyków (KN) spektrum objawów niepożądanych. Olanzapina może powodować sedację, zaburzenia metaboliczne i, co wykazano w większości przeprowadzonych badań, zarówno krótko-, jak i długoterminowy, znaczący przyrost masy ciała, zazwyczaj istotnie wyższy niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, KN i większości LPP2. Mechanizm powstawania tego zjawiska nadal nie jest do końca poznany i być może po części wynika z powinowactwa receptorowego olanzapiny do receptorów serotoniny (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), dopaminowych (D₁-D₅), cholinergicznych, muskarynowych (M₁-M₅), α ₁-adrenergicznych oraz histaminowych (H₁). Olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego, mając jednocześnie niewielki wpływ na układ nigrostriatalny. Istotne przyrosty masy ciała mogą prowadzić do otyłości, co z kolei wiąże się ze wzrostem ryzyka wielu chorób i większą śmiertelnością. Autorzy przedstawili wyniki badań dotyczących różnic w zakresie poprawy stanu psychicznego ocenianych za pomocą skali CGI-I oraz CGI-S u osób z istotnym przyrostem i bez zmian masy ciała po krótkoterminowej (8-tygodniowej) kuracji olanzapiną. W obu grupach nastąpiło obniżenie wyników skali CGI-S, jednak znacząco większe było w grupie pacjentów z istotnym przyrostem masy ciała. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że u tych pacjentów, którzy bardziej przytyli podczas badania, nastąpiła większa poprawa kliniczna.

Słowa kluczowe: olanzapina, istotny przyrost masy ciała, otyłość, poprawa stanu psychicznego

Summary

Olanzapine is a 2nd generation antipsychotic drug, whose introduction created wholly new perspectives in the treatment of schizophrenia and other psychoses. These drugs feature a different profile of adverse effects than classic neuroleptics. Olanzapine may cause sedation, metabolic disorders and, as demonstrated by most studies, both short- and long-term, a significant increase of body mass, usually much greater than in the case of other antipsychotic drugs, both classic neuroleptics and 2nd generation antipsychotics. The exact mechanism of this phenomenon has not been fully elucidated yet and may result in part from affinity of olanzapine to serotonin receptor (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), dopamine receptors (D₁-D₅), cholinergic, muscarinic (M₁-M₅), α ₁-adrenergic and histaminergic H₁ receptors. Olanzapine selectively reduces stimulating activity of dopaminergic neurons of the mesolimbic system, while only slightly influencing the nigrostriatal system. Significant increment of body mass may lead to obesity, which is associated with an increased risk of many diseases and higher mortality. Authors present the results of studies concerning differences in improvement of mental state assessed by CGI-I and CGI-S scales in persons with and without significant increase of body mass after short-term (8 weeks) treatment with olanzapine. In both groups a decrease of CGI-S score was obtained, although it was more pronounced in the group of patients with significant body mass increase. Based on these results, it may be concluded that patients, who gained more weight better responded to therapy and obtained greater mental state improvement.

Key words: olanzapine, significant body mass increase, obesity, improvement of mental state

WSTĘP

Od ok. 2-3 dekad obserwuje się niepokojący wzrost rozpowszechnienia nadwagi i otyłości, co często potocznie nazywa się „epidemią otyłości”. Obecnie jest to jeden z największych problemów zdrowotnych. Z powstawaniem istotnych przyrostów masy ciała i otyłości wiąże się ryzyko rozwoju groźnych dla zdrowia i życia powikłań, m.in.: cukrzycy 2. typu, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, miażdżycy tętnic wieńcowych, zwyrodnieniowych chorób serca, udaru mózgu, kamicy dróg żółciowych, chorób układu kostno-stawowego, niektórych nowotworów (sutka, jelit – gł. okrężnicy, macicy, pęcherza moczowego), zaburzeń miesiączkowania, patologii ciąży i bezpłodności⁽¹⁾. Dodatkowo, otyłość zmniejsza szanse na kształcenie i zarobkowanie – co przekłada się na koszty dla państwa (bezpośrednie wydatki na opiekę i leczenie osób otyłych). Aktualnie w USA otyli dorośli stanowią ok. 33% populacji ogólnej, w Polsce ok. 17%^(2,3).

Wiadomo, że otyłość jest wynikiem wpływu czynników środowiskowych i związanych ze stylem życia (aktywność fizyczna, dostępność pożywienia i jego rodzaj, reakcje psychiczne, leki) oraz efektem oddziaływania czynników dziedzicznych/genetycznych⁽⁴⁾. Trzeba mieć na uwadze także fakt, że sama nieleczona choroba psychiczna może być ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości i innych zaburzeń metabolicznych⁽⁵⁾. Prowadzone w USA, w latach 1987-1996, badania na reprezentatywnej grupie dorosłych chorych na schizofrenię wykazały, że przeciętna wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) u tych osób jest istotnie wyższa niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Obserwowane przyrosty masy ciała miały najczęściej charakter otyłości trzewnej⁽⁶⁾. Wyniki innych badań potwierdzają, że w grupie chorych z zaburzeniami psychicznymi BMI jest wyższy w porównaniu z osobami zdrowymi, zazwyczaj o ok. 30%⁽⁷⁻⁹⁾.

Kolejnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo rozwoju otyłości jest leczenie przeciwpsychotyczne. U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne zarówno łaknienie, jak i poczucie sytości mogą być zaburzone, gdyż zależą od funkcji rozmaitych receptorów, do których leki te wykazują powinowactwo. W latach 90. wzrosło zainteresowanie tym problemem ze względu na wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP2), po których istotne przyrosty masy ciała obserwuje się często już w trakcie krótkotrwałej terapii⁽¹⁰⁾. Przyrost masy ciała dotyczy ok. 26-80% osób leczonych przeciwpsychotycznie⁽¹¹⁻¹³⁾. Według Melkersson i wsp. przyrosty masy ciała mogą dotyczyć nawet 57% pacjentów leczonych olanzapiną⁽¹⁴⁾.

ISTOTNY PRZYROST MASY CIAŁA A POPRAWA STANU PSYCHICZNEGO

Wyniki krótkoterminowych badań nad wzrostem masy ciała zawarte w ulotkach dołączanych do sprzedawanych

INTRODUCTION

Since 2-3 decades we are witnessing an alarming increase of incidence of overweight and obesity, frequently referred to as “obesity epidemic”. Currently it constitutes a major health concern. Significant increase of body mass and obesity is associated with higher risk of several life-threatening conditions, including type 2 diabetes, arterial hypertension, dyslipidaemia, coronary artery disease, heart degeneration, brain stroke, cholelithiasis, osteoarticular diseases, some types of cancer (breast, colon, uterus, bladder), disturbances of menstrual cycle, pathologic pregnancy and infertility⁽¹⁾. Furthermore, obesity decreases individual chances for educational and professional success, directly translating into higher consumption of healthcare resources by increased costs of care and treatment of obese persons. At present, obese persons constitute 33% of American population and 17% of Polish population^(2,3).

Obesity results from a combination of both environmental and life style-associated factors (lack of physical activity, availability of food and its quality, type of mental profile, drugs), as well as genetic predisposition⁽⁴⁾. Noteworthy is that untreated mental disorder itself may be an important risk factor for development of obesity and other metabolic conditions⁽⁵⁾. Studies conducted in the USA since 1987 thru 1996 on a representative sample of adults with schizophrenia revealed that their average body mass index value (BMI) was significantly higher than in healthy controls. Observed increase of body mass was most often of the visceral obesity type⁽⁶⁾. Results of other studies confirm that BMI of persons with mental disorders is on the average 30% higher than that of healthy people⁽⁷⁻⁹⁾.

Another factor increasing the likelihood of obesity in this patient population is antipsychotic medication. In persons receiving antipsychotic drugs, both hunger and satiety feeling may be distorted, as these depend on several receptors whose function may be influenced by medication. In the '90 interest in these issues was spurred by introduction of second generation antipsychotic drugs, whereby significant increment of body mass may be experienced even after short-term therapy⁽¹⁰⁾. Body mass increase is seen in 26-80% of persons on antipsychotic medication⁽¹¹⁻¹³⁾. According to Melkersson et al., body mass increase may be seen in up to 57% of olanzapine-treated patients⁽¹⁴⁾.

SIGNIFICANT BODY MASS INCREASE AND MENTAL STATE IMPROVEMENT

Results of short-term studies on body mass increase referred to in information leaflets attached to commercial packages of psychotropic drugs indicate that all second generation antipsychotics (olanzapine, quetiapine,

leków pokazują, że wszystkie LPP2 (olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon, aripiprazol) powodowały, w porównaniu z placebo, różny poziom klinicznie istotnego wzrostu masy ciała (najmniej dwukrotny), definiowanego przez Food and Drug Administration (FDA) jako wzrost powyżej 7% w stosunku do wartości wyjściowej^(15,16). Wydaje się, że odsetek chorych z przyrostem masy ciała powyżej 7% względem wyjściowego BMI jest najważniejszym wskaźnikiem oceny klinicznego ryzyka przyrostu masy ciała i powinien być standardową informacją obok średniej zmiany masy ciała wyrażonej w kilogramach.

Badacze z Institute of Medicine (Waszyngton) przekonują, że już wzrost masy ciała powyżej 5% skutkuje zwiększeniem chorobowości i ryzyka przedwczesnej śmierci (choroba wieńcowa, rak, cukrzyca), zwłaszcza jeżeli dodatkowym czynnikiem ryzyka obok leczenia jest nikotynizm.

Uważa się, że przyrost masy ciała podczas stosowania terapii przeciwpsychotycznej może zależeć od różnych czynników. Koga i wsp. zauważyli, że jest on bardziej intensywny u kobiet i ma związek z wiekiem, tzn. im młodszy pacjent, tym przyrosty są większe. Innym ważnym czynnikiem może być także zaawansowanie choroby. Pacjenci w remisji objawów choroby wykazywali najmniej przyrost masy ciała w odpowiedzi na leczenie⁽¹⁷⁾.

W związku z tymi obserwacjami autorzy niniejszej pracy postanowili sprawdzić, czy osoby zwiększające masę ciała w trakcie ośmiotygodniowego leczenia olanzapiną $\geq 5\%$ charakteryzuje poprawa stanu psychicznego mierzona za pomocą CGI-S i CGI-I, w porównaniu z osobami niezwiększającymi masy ciała.

GRUPA BADANA

Na przeprowadzenie badania wyraziła zgodę Uczelniana Komisja Etyki Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Wszystkie osoby przed przystąpieniem do badań otrzywały pisemną „Informację dla uczestników badania”, która mówiła o celach i ryzyku związanym z procedurami badawczymi. Każdy uczestnik podpisywał dwa formularze: „Zgody na udział w badaniu” oraz „Zgody na przetwarzanie danych osobowych”. Do badania przystąpiło łącznie 62 pacjentów w wieku od 18 do 45 lat, leczonych z powodu schizofrenii (rozpoznananej na podstawie kryteriów ICD-10) olanzapiną w różnych dawkach, przez okres 8 tygodni, w warunkach szpitalnych oraz ambulatoryjnych. Powyższe kryterium wieku zostało ustalone w oparciu o:

- dolną granicę ze względu na rejestrację preparatów olanzapiny od 18. r.ż.;
- górną granicę ze względu na występowanie miesiączki (przed menopauzą).

Z udziału w badaniu wykluczono łącznie 23 osób z powodu: wycofania zgody (8 osób), zmiany leczenia z uwagi na brak skuteczności (dołączenie leków z innych grup

risperidone, ziprazidone, aripiprazole) cause a varying degree of clinically meaningful body mass increase as compared with placebo (at least 2-fold) as defined by the FDA: an increase of over 7% as compared to baseline body mass value^(15,16). It appears that proportion of patients with over 7% body mass increase vs. baseline BMI is the most appropriate indicator of clinical risk of obesity and should become standard information, besides mean change in body mass expressed in kilograms.

Investigators from the Institute of Medicine (Washington D.C.) conclude, that already an increase of body mass by 5% results in a significantly higher risk of premature death (due to coronary heart disease, cancer, diabetes), particularly if there are additional risk factors present (e.g. smoking).

In general opinion, body mass increase during anti-psychotic therapy may depend on several factors. Koga et al. noticed that it is more pronounced in women and is age-dependent, i.e. the younger the patient, the greater the increase of body mass. Another important factor in this setting is stage of disease. Patients in remission showed lowermost body mass increase in response to treatment⁽¹⁷⁾.

In view of these observations, the authors of this paper decided to check if persons increasing their body mass by at least 5% during an 8-week treatment with olanzapine obtain greater improvement in their mental state as measured by CGI-S and CGI-I scales as compared to persons who do not increase their body mass.

STUDY POPULATION

The study design has been approved by the Scientific Research Ethics Committee at the Medical University in Łódź. Prior to inclusion in the study, all candidates obtained a written “Information for study participants”, describing aims of the study and any risk associated with trial-associated procedures. Every participant signed two forms: “Informed consent to participate in the study” and “Consent to process personal data”.

In total, the study included 62 persons aged 18-45 and treated for schizophrenia (diagnosed according to the ICD-10 criteria) for 8 weeks with olanzapine at various dosages, in hospital or outpatient setting. The age range was defined based on the following premises:

- lower limit due to registration of olanzapine for use in persons over 18;
- upper limit in order to include premenopausal women only.

Overall, 23 eligible patients were excluded from the study: because of withdrawal of consent (8 persons), change of medication due to lack of clinical response (comedication using drugs of another class, mood stabilizers, antidepressants or switch to another neuroleptic) or severe adverse effects (mainly extrapyramidal signs) (15 persons).

– stabilizatory nastroju, przeciwdepresyjne lub zmiana neuroleptyku na inny) lub nasilonych objawów niepożądanych (głównie objawy pozapiramidowe) (15 osób). Wśród pacjentów włączonych do badania (w t=0) było: 14 chorych z nadwagą oraz 1 z otyłością. Otyłość brzuszna definiowaną zgodnie z kryteriami IDF (na podstawie obwodu talii: K \geq 80 cm, M \geq 94 cm) rozpoznano u 14 kobiet i u 1 mężczyzny. Natomiast otyłość brzuszna obliczoną na podstawie WHR (K \geq 0,8; M \geq 1,0) rozpoznano u 16 kobiet i u 3 mężczyzn.

METODY

1. Ocena masy ciała przed rozpoczęciem badania (t=0) i po 8 tygodniach leczenia olanzapiną (t=1) oraz pomiar wzrostu i wyliczenie BMI.
2. Ocena stanu psychicznego za pomocą skali ogólnego wrażenia klinicznego – CGI (*Clinical Global Impression*). Jest ona prostą i szeroko stosowaną w badaniach klinicznych standaryzowaną skalą służącą do oceny nasilenia obserwowanych u pacjenta zaburzeń. CGI pozwala na orientacyjną ocenę ciężkości choroby, zmiany w czasie, skuteczności leczenia oraz ciężkości objawów niepożądanych i przybliżone po-

At the start of the study (t=0), our patient population included 14 overweight and 1 obese person. Abdominal obesity, defined according to IDF criteria (based on waist circumference \geq 80 cm for women and \geq 94 cm for men), has been diagnosed in 14 women and 1 man. When the WHR (waist-hip ratio; \geq 0.8 for women and \geq 1.0 for men) index was used, abdominal obesity has been diagnosed in 16 women and 3 men.

METHODS

1. Assessment of baseline body mass (t=0) and after 8 weeks of olanzapine treatment (t=1); measurement of height and calculation of BMI.
2. Assessment of the patient's mental state using the CGI scale (*Clinical Global Impression*). This standardized scale is simple and widely used in clinical trials, serving to evaluate severity of patient's disorders. CGI enables approximate assessment of severity of disease, temporal variations, effectiveness of treatment, severity of adverse effects and approximate comparison at predetermined time intervals based on the same criteria. The CGI scale used in this study included two subscales:

Zmienna Variable	Średnia (Śr.) Mean	Mediana (Me) Median	Minimum (Min.) Minimum value	Maksimum (Maks.) Maximum value	Odch. std. (SD) Standard deviation	CV%
Wiek (w latach) Age (years)	28,74	26,0	18,0	45,0	8,9	31,0
Wzrost (w cm) Height (cm)	168,87	169,0	147,0	181,0	9,1	5,3
Masa ciała (w kg) Body mass (kg)	69,53	68,5	42,5	93,5	10,9	15,6
BMI (w kg/m ²) BMI (kg/m ²)	24,43	23,6	17,2	38,9	3,8	15,5
Obwód w talii (w cm) Waist circumference (cm)						
K/F	82,18	82,5	65,0	111,0	10,9	13,3
M/M	84,94	88,0	68,0	97,0	7,6	8,9
Obwód w biodrach (w cm) Hip circumference (cm)	95,66	96,0	73,0	126,0	8,6	8,9
WHR						
K/F	0,84	0,8	0,7	1,0	6E ^{-2*}	7,1
M/M	0,91	0,9	0,8	1,0	7E ^{-2*}	7,7
CGI-S	4,23	4,0	2,0	7,0	1,1	26,0

CV% – współczynnik zmienności; * – notacja naukowa; NK – liczebność grupy kobiet; NM – liczebność grupy mężczyzn
CV% – cofactor of variance; * – scientific notation; N_F – number of females; N_M – number of males

Tabela 1. Opis badanej populacji – zmienne towarzyszące ilościowe; NK=22, NM=17
Table 1. Characteristics of the study population; quantitative variables (N_F=22; N_M=17)

równania w określonych odstępach czasu oparte na takiej samej podstawie. Zastosowana w tym badaniu skala CGI składała się z dwóch podskal:

- ocena ciężkości choroby (*Severity of Illness, CGI-S*)
Za jej pomocą dokonywana była ocena aktualnego stanu choroby pacjenta w oparciu o subiektywne wrażenie i obserwację chorego. Skala ta została stosowana zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu.
- ocena całościowej poprawy (*Global Improvement, CGI-I*)
Za pomocą tej podskali została przeprowadzona ocena stopnia poprawy lub pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta względem punktu odniesienia, którym był początek leczenia. Dane do tej podskali zostały pozyskane od lekarza i od pacjenta⁽¹⁸⁾.

CGI jest bardzo użyteczną skalą i jedną z najszerzej stosowanych do pomiaru skuteczności leczenia, jednak nie jest wolna od wad⁽¹⁹⁾. Wartości stabilności bezwzględnej CGI-S oszacowano na stosunkowo dobrym poziomie⁽²⁰⁾.

OPRACOWANIE STATYSTYCZNE WYNIKÓW

Aby zweryfikować przyjęte założenia, porównano za pomocą testu Manna-Whitneya przeciętne wyniki uzyskane w skali CGI-S oceniającej ciężkość choroby pacjentów w grupie badanej, oddzielnie na początku (w t=0) i na końcu leczenia (w t=1). Następnie przeciętne wyniki uzyskane w t=0 i t=1 porównano za pomocą testu Wilcozona dla par wiązanych odrębnie w grupach wyszczególnionych ze względu na obecność istotnego przyrostu masy ciała i bez przyrostu masy ciała. Obliczono także zmianę CGI-S pomiędzy punktami t=1 i t=0 dla każdego pacjenta. W dalszej kolejności ocenio-

- CGI-S (*Severity of Illness*) – used to assess the patient’s current condition based on subjective impression and observation. This scale was used both prior to and after treatment.
- CGI-I (*Global Improvement*) – used to assess the degree of improvement or deterioration of the patient’s health as compared to the adopted reference point, i.e. baseline mental state prior to initiation of treatment. Data for this subscale were obtained both from physician and patient⁽¹⁸⁾.

CGI is an extremely useful tool, most widely used to assess response to treatment, but has also several shortcomings⁽¹⁹⁾. Estimated absolute stability of CGI-S scale was at a relatively good level⁽²⁰⁾.

STATISTICAL ANALYSIS

In order to verify baseline assumptions, using Mann-Whitney U-test we compared mean CGI-S scores (assessing severity of disease in the entire patient population) at the beginning of study (t=0) and at the end of treatment (t=1). Next, mean t=0 and t=1 scores were compared separately in subgroups with and without significant body mass increase, using the Wilcoxon test for paired variables. For every patient, change of CGI-S score between t=1 and t=0 was calculated. Next, significance of differences in mean change of CGI-S score in subgroups defined according to body mass increase was calculated. Results obtained are presented in table 5 and in figures 3 and 4.

RESULTS

Tables 1 and 2 contain data describing the study population, with respect to selected parameters. At t=1, significant increase of body mass was noticed in 17 patients (group P), including 9 women and 5 men,

Zmienna Variable	Poziom Level	Liczebność Number	Frakcja Fraction
Płeć Gender	Kobieta/Females	22	0,56
	Mężczyzna/Males	17	0,44
Otyłość w rodzinie Obesity in family	Nie/No	29	0,74
	Tak/Yes	10	0,26
Cukrzyca w rodzinie Diabetes in family	Nie/No	35	0,90
	Tak/Yes	4	0,10
Otyłość w przeszłości Obesity in the past	Nie/No	31	0,80
	Tak/Yes	8	0,20
Palenie papierosów Cigarette smoking	Nie/No	21	0,53
	Tak/Yes	18	0,46

Tabela 2. Opis badanej populacji – zmienne towarzyszące jakościowe (N=39)
Table 2. Characteristics of the study population; qualitative variables (N=39)

Zmienna Variable	Poziom Level	Liczebność Number	Frakcja Fraction
Przyrost m.c. >5% Body mass increase >5%	Nie/No Tak/Yes	25 14	0,65 0,35

Tabela 3. Liczebność pacjentów z istotnym przyrostem i bez przyrostu masy ciała

Table 3. Patients with and without significant body mass increase

no istotność różnic przeciętnej zmiany CGI-S w grupach chorych wyróżnionych ze względu na wystąpienie istotnego przyrostu masy ciała, co przedstawiono w tabeli 5 i rysunkach 3 i 4.

WYNIKI

W tabelach 1 i 2 zamieszczono dane opisujące populację badaną pod względem różnych zmiennych.

W t=1 istotny przyrost masy ciała stwierdzono u 14 pacjentów – „grupa P”, w tym u 9 kobiet i 5 mężczyzn, co stanowi prawie 2/5 całej grupy badanej (tabela 3). Pacjenci bez istotnego przyrostu masy ciała stanowili „grupę BP” – 25 osób. Charakterystykę zmian masy ciała w grupie badanej wyrażoną w kg i % przedstawiono w tabeli 4.

Liczebność pacjentów z podziałem odpowiednio na 1 kg i 1% kategorii przyrostu masy ciała przedstawiono na rysunkach 1 i 2.

Najliczniej reprezentowany w całej grupie był przyrost masy ciała z najniższego przedziału, zawierającego się między 0-2 kg, i dotyczył 15 pacjentów. Największe przyrosty masy ciała w przedziale 7-12 kg zaobserwowano u 3 pacjentów. Co ciekawe, podczas badania 2 chorych zredukowało swoją masę ciała o 1-3 kg. U 9 badanych odnotowano przyrost masy ciała wyższy niż 7%. Ponieważ przedstawienie samej zmiany masy ciała podczas badania niewiele tak naprawdę mówi o stanie odżywienia organizmu i powstawaniu nadwagi czy otyłości, toteż zdecydowano się na sprawdzenie rozkładu częstości względnego przyrostu masy ciała u poszczególnych pacjentów.

Następnie porównano za pomocą testu Manna-Whitneya przeciętne wyniki uzyskane w skali CGI-I oceniającej całościową poprawę zdrowia u pacjentów w gru-

which constituted 2/5 of the entire study population. Data concerning this subgroup are presented in table 3. Patients with no body mass increase constituted group BP (n=25). Data concerning body mass change in the study group expressed in kilograms and as percentage are shown in table 4.

Data concerning patients stratified by categories of 1 kg or 1% of body mass increase are shown in figures 1 and 2. Overall, most patients (n=15) showed only modest body mass increase within the 0-2 kg range. The greatest body mass increase, within the 7-12 kg range, was noticed in 3 patients. Of interest is that 2 patients experienced reduction of their body mass of 1-3 kg. In 9 patients body mass increase exceeded 7%. As reporting of body mass change alone at follow-up visits has in fact little bearing on the patients' nutrition status, overweight or obesity, we decided to explore the distribution of incidence of relative body mass increase in particular subgroups.

The Mann-Whitney U-test was used to compare mean values of CGI-S score, assessing overall health improvement on subgroups of patients defined according to presence or lack of significant body mass increase. Every patient has been assessed by this rating scale only once (at t=1).

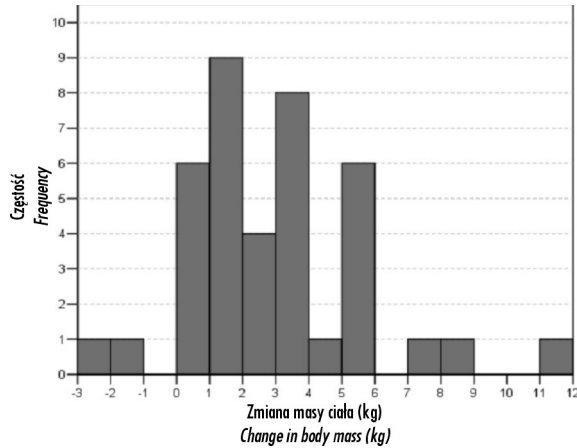
Observing splitting of patients into two subgroups with (P; n=14) and without (BP; n=25) significant body mass increase, mean values of variables tested were compared. Results of analyses are presented in table 6 and in figure 5.

Within the 8-weeks' olanzapine treatment, significant reduction of CGI-S score was noticed, both in the group P (Wilcoxon test, Z=3.158; p=0.0003) and in the group BP (Wilcoxon test; Z=2.103; p=0.032). At both time points significant intergroup differences in mean CGI-S scores were noticed, whereby at t=0 sig-

Zmienna Variable	Średnia (Śr.) Mean	Mediana (Me) Median	Minimum (Min.) Minimum value	Maksimum (Maks.) Maximum value	Odch. std. (SD) Standard deviation	CV%
Przyrost m.c. (kg) Body mass increase (kg)	2,72	2,3	-2,9	11	2,7	99,2
Przyrost m.c. (%) Body mass increase (%)	4,04	3,1	-3,3	14	3,9	96,5

Tabela 4. Statystyki opisowe dotyczące przyrostu masy ciała obserwowanego w badanej grupie w czasie badania. W tabeli zamieszczono wartości w kg oraz % przyrostu masy ciała (N=39)

Table 4. Descriptive statistics concerning body mass increase documented in the entire population. Data represent values obtained in kilograms and as percentage of baseline body mass (N=39)



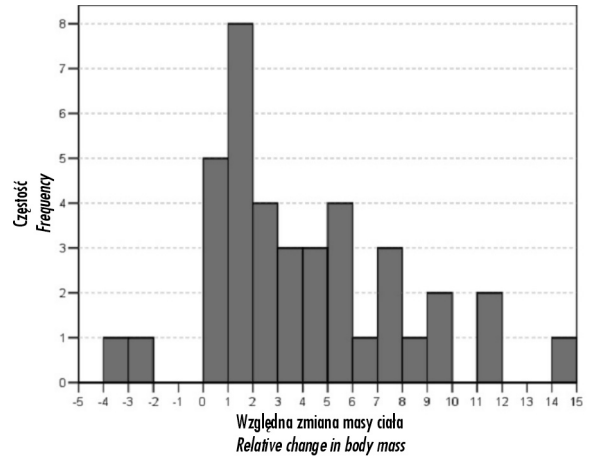
Rys. 1. Histogram rozkładu zmiany masy ciała (w kg)
Fig. 1. Distribution of body mass change (kg)

pach wyszczególnionych ze względu na obecność i brak istotnego przyrostu masy ciała. Oceny tą skalą dokonano u każdego chorego jeden raz, tj. w t=1.

U pacjentów podzielonych na 2 grupy: z istotnym przyrostem masy ciała – grupa P (14 osób) oraz bez istotnego przyrostu masy ciała – grupa BP (25 osób) porównano przeciętne wartości badanej zmiennej. Wyniki analiz przedstawia tabela 6 oraz rysunek 5.

W trakcie 8-tygodniowego leczenia olanzapiną odnotowano istotne zmniejszenie wartości CGI-S zarówno w grupie P (test Wilcoxon; Z=3,158; p=0,0003), jak i w grupie BP (test Wilcoxon; Z=2,103; p=0,032). W obu punktach czasowych obserwowano istotne różnice w przeciętnych wartościach CGI-S pomiędzy grupami, przy czym w t=0 istotnie wyższe wartości stwierdzono w grupie P, a w t=1 w grupie BP.

Uzyskane wyniki wskazują, że w trakcie badania w obu grupach (P – z istotnym przyrostem masy ciała i w grupie BP – bez przyrostu masy ciała) obserwowano istot-



Rys. 2. Histogram rozkładu względnej zmiany masy ciała (w %)
Fig. 2. Distribution of relative body mass change (%)

nificantly higher values were obtained in the group P, while at t=1 – in the group BP.

Results obtained indicate, that there was a significant reduction of CGI-S score at t=1 as compared with t=0 in both groups with (P) and without (BP) body mass increase, but the change was significantly greater in the group P. This means that patients, who gained more weight obtained also greater clinical improvement. These results were also confirmed by significant intergroup differences in CGI-I scores.

DISCUSSION

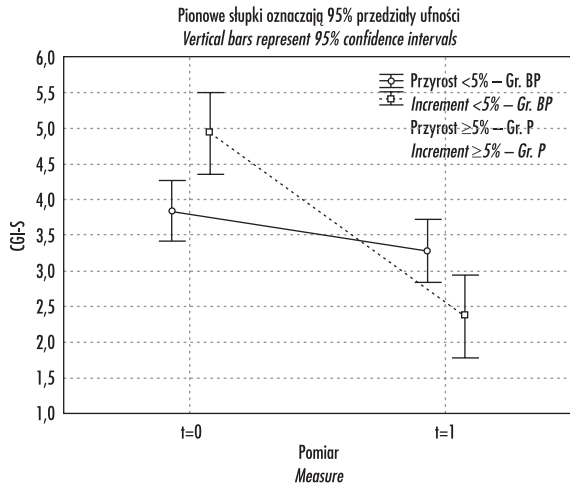
During the 8-weeks' olanzapine treatment, most patients experienced a clinically meaningful (over 5%) gain in body mass, confirming the results of many other studies, where both short- and long-term olanzapine treatment

Zmienna Variable	Grupa Group	Śr. Mean	Me Median	Min. Minimum	Maks. Maximum	SD	CV%	U	Z	p																																
CGI-S t=0	P	4,92	5,0	4,0	6,0	0,73	14,8	76,0	2,99	0,01																																
	BP	3,84	4,0	2,0	7,0	1,21	31,5				CGI-S t=1	P	2,36	2,0	1,0	6,0	1,22	51,7	76,0	3,03	0,01	BP	3,28	3,0	2,0	6,0	0,98	29,8	Zmiana/Change CGI-S t=1 – t=0	P	-2,57	-3,0	-4,0	2,0	1,55	60,3	42,0	3,99	0,0001	BP	-0,56	-1,0
CGI-S t=1	P	2,36	2,0	1,0	6,0	1,22	51,7	76,0	3,03	0,01																																
	BP	3,28	3,0	2,0	6,0	0,98	29,8				Zmiana/Change CGI-S t=1 – t=0	P	-2,57	-3,0	-4,0	2,0	1,55	60,3	42,0	3,99	0,0001	BP	-0,56	-1,0	-3,0	3,0	1,29	230,3														
Zmiana/Change CGI-S t=1 – t=0	P	-2,57	-3,0	-4,0	2,0	1,55	60,3	42,0	3,99	0,0001																																
	BP	-0,56	-1,0	-3,0	3,0	1,29	230,3																																			

U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya; Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; Grupa P – grupa z istotnym przyrostem masy ciała; Grupa BP – grupa bez istotnego przyrostu masy ciała
U – value of Mann-Whitney U test; Z – standard value of normal distribution in Mann-Whitney U test; p – exact value of bilateral test probability; Group P – group with significant body mass increase; Group BP – group without significant body mass increase

Tabela 5. Nasilenie ciężkości choroby: porównanie przeciętnych wartości CGI-S w grupach wyróżnionych ze względu na przyrost masy ciała w t=0 i t=1 (N_p=14, N_{BP}=25)

Table 5. Severity of disease: comparison of mean CGI-S scores in groups defined according to body mass increase at t=0 and t=1 (N_p=14; N_{BP}=25)



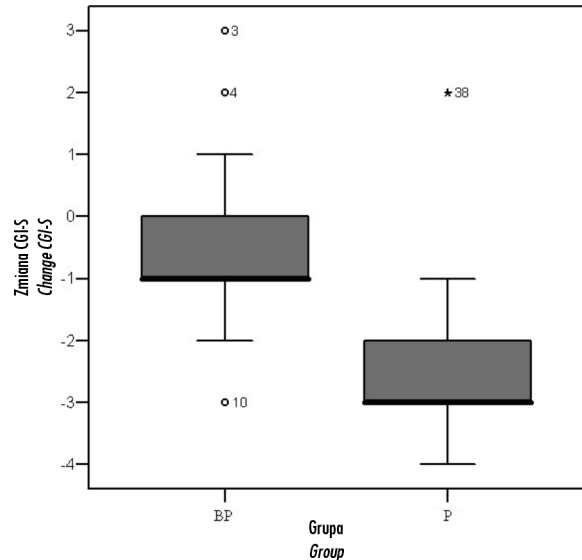
Rys. 3. Średnie wartości oraz 95% przedziały ufności dla CGI-S w t=0 i t=1 w grupach wyróżnionych ze względu na występowanie w trakcie badania istotnego przyrostu masy ciała

Fig. 3. Mean values and 95% confidence interval for CGI-S at t=0 and t=1 in subgroups defined according to significant body mass increase documented during the study

ny spadek wyników skali CGI-S w t=1 w porównaniu z t=0, jednak znacząco większy był on w przypadku grupy P, co oznacza, że pacjenci, którzy bardziej przytyli, uzyskali większą poprawę kliniczną. Powyższe wyniki zostały także potwierdzone obecnością istotnych różnic w zakresie CGI-I pomiędzy badanymi grupami.

OMÓWIENIE

U większości badanych pacjentów podczas 8-tygodniowego leczenia olanzapiną doszło do istotnego wzrostu masy ciała (>5%), co jest zgodne z wynikami wielu różnych badań, w których podczas krótko- i długoterminowej terapii olanzapiną obserwowano istotne przyrosty masy ciała (>7%)⁽²¹⁻²⁴⁾ u ok. 15-50% pacjentów^(22,25-27).



Rys. 4. Wartości przeciętne oraz miary rozrzutu zmian CGI-S w grupach wyróżnionych ze względu na przyrost masy ciała: 3 – mediana, □ – 1. i 3. kwartył, T – maksimum, ⊥ – minimum, ○ – obserwacje odstające, * – obserwacje ekstremalne

Fig. 4. Mean values and standard deviation of CGI-S score change in subgroups defined according to body mass increase; 3 – median; □ – 1st and 3rd quartile; T – maximal value; ⊥ – minimal value; ○ – incongruous value; * – extreme value

was associated with significant (over 7%) body mass increase⁽²¹⁻²⁴⁾ in about 15-50% of patients^(22,25-27).

In our study, clinically meaningful body mass increase (over 7%) was noticed in 9 out of 39 patients included in the study, i.e. 23.1%. However, taking the 5% body mass increase threshold, which was considered clinically meaningful and has been adopted in this study, then it would concern 14 patients, i.e. 35.9%.

During the 8-weeks' olanzapine treatment, significant reduction of CGI-S scores in both subgroups have been noticed (both with and without body mass increase).

Zmienna Variable	Grupa Group	Śr. Mean	Me Median	Min. Minimum	Maks. Maximum	SD	CV%	U	Z	p<α
CGI-I t=1 BP	P 3,24	2,43 3,0	2,0 1,0	1,0 7,0	5,0 1,42	1,34 43,8	55,1	67,5	3,27	0,0001

U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya; Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; Grupa P – grupa z istotnym przyrostem masy ciała; Grupa BP – grupa bez istotnego przyrostu masy ciała
U – value of Mann-Whitney U test; Z – standard value of normal distribution in Mann-Whitney U test; p – exact value of bilateral test probability; Group P – group with significant body mass increase; Group BP – group without significant body mass increase

Tabela 6. Porównanie przeciętnych wartości CGI-I w grupach wyróżnionych ze względu na przyrost masy ciała w t=0 (N_p=14, N_{BP}=25)

Table 6. Comparison of mean values of CGI-I scores in subgroups defined according to body mass increase at t=0 (N_p=14; N_{BP}=25)

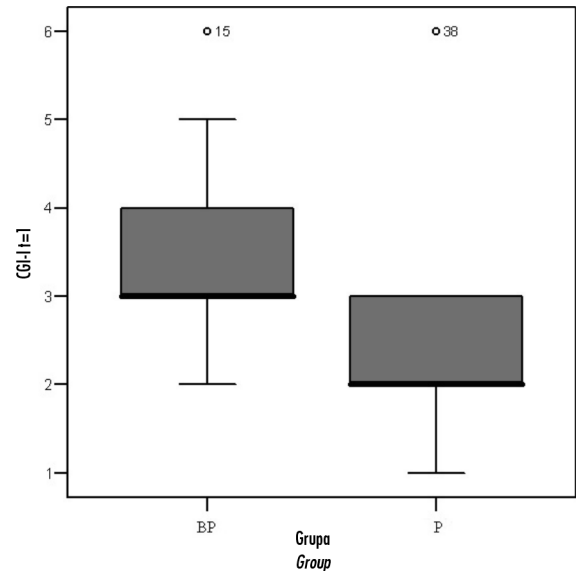
W przeprowadzonym badaniu istotny przyrost masy ciała (>7%) stwierdzono u 9 z 39 chorych włączonych do badania, co stanowi ok. 23,1%. Z kolei przyrost masy ciała, który w niniejszej pracy potraktowano jako istotny i poddano analizie (czyli >5%), dotyczył 14 pacjentów, co stanowi ok. 35,9%. W trakcie 8-tygodniowego leczenia olanzapiną stwierdzono istotne zmniejszenie wartości CGI-S w obu wyszczególnionych grupach (z istotnym przyrostem masy ciała i bez przyrostu). Zarówno na początku badania, jak i na końcu obserwowano istotne różnice w przeciętnych wartościach CGI-S pomiędzy grupami. Na początku badania w t=0 istotnie wyższe wartości odnotowano w grupie z istotnym przyrostem masy ciała, natomiast na koniec badania w t=1 istotnie wyższe wartości stwierdzono w grupie bez istotnego przyrostu masy ciała. W obu grupach nastąpiło obniżenie wyników skali CGI-S w t=1 w porównaniu z t=0, jednak znacząco większe było w grupie pacjentów z istotnym przyrostem masy ciała.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że u tych chorych, którzy bardziej przytyli podczas badania, nastąpiła większa poprawa kliniczna. Jednak, dlaczego tak się stało, nadal pozostaje nie do końca zrozumiałe. Można przypuszczać, że powyższa zależność wynika np. z lepszej adaptacji społecznej zdrowszych pacjentów i tym samym większej uwagi poświęcanej własnemu wyglądowi⁽¹⁷⁾. Ale czy tylko? Należy także mieć na uwadze, że sama konstrukcja skali CGI nie pozwalała zdrowszym pacjentom na uzyskanie „większej poprawy” w porównaniu z pacjentami bardziej chorymi. Ponadto sama wartość wyjściowa CGI-S w t=0 ma w pewnym sensie wpływ na stopień poprawy. To oznacza, że potencjalnie „większą poprawę” mogli uzyskać pacjenci „bardziej chorzy”. Fakt ten jednak nie wyklucza sytuacji, w której „niewielkiej” poprawie w skali CGI towarzyszy duży przyrost masy ciała.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Durazo-Arvizu R.A., McGee D.L., Cooper R.S. i wsp.: Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 739-479.
2. Visscher T.L., Seidell J.C.: The public health impact of obesity. *Ann. Rev. Public Health* 2001; 22: 355-375.
3. James P.T.: Obesity: the worldwide epidemic. *Clin. Dermatol.* 2004; 22: 276-280.
4. Greenspan F., Gardner D.: Otyłość i nadwaga. W: *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Czelej, Lublin 2004: 800-817.
5. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. i wsp.: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
6. Homel P., Casey D., Allison D.B.: Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schizophr. Res.* 2002; 55: 277-284.
7. Ackerman S., Noran L.: Body weight gain induced by psychotropic drugs: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 1998; 9: 135-151.



Rys. 5. Wartości przeciętne oraz miary rozrzutu zmian CGI-I w grupach wyróżnionych ze względu na przyrost masy ciała. 3 – mediana, □ – 1. i 3. kwartył, T – maksimum, ⊥ – minimum, ○ – obserwacje odstające

Fig. 5. Mean values and statistical deviation of changes in CGI-I score in subgroups defined according to body mass increase; 3 – median; □ – 1st and 3rd quartile; T – maximal value; ⊥ – minimal value; ○ – incongruous value

Both at the beginning of study and at its termination, significant intergroup differences in mean CGI-S scores were noticed. At the start of study (t=0), significantly higher values were seen in the subgroup with clinically meaningful body mass increase, while at the end of study (t=1) significantly higher values were noticed in the group with no meaningful body mass increase. Both groups demonstrated a reduction of CGI-S scores at t=1 as compared with t=0, but this reduction was significantly greater in the subgroup with clinically meaningful body mass increase.

Based on the results obtained we may state, that patients, who gained more weight obtained a greater clinical benefit. The cause of this phenomenon is not entirely clear. We may suppose, that this correlation results from a better social adaptation of less ill patients and greater concern with own appearance⁽¹⁷⁾. But – is this the only cause? It must be kept in mind, that the mere design of the CGI scale does not allow less ill patients to obtain “greater improvement” as compared with more ill patients. Furthermore, the sole baseline value of CGI-S at t=0 may, in a sense, influence the degree of improvement. This signifies, that more ill patients might have obtained “greater improvement”. Nevertheless, this does not exclude a situation where “modest improvement” on the CGI scale may be associated with a noticeable body mass increase.

8. Lawson W.B., Karson C.N.: Clinical correlates of body weight changes in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994; 6: 187-188.
9. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. i wsp.: The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 215-220.
10. Masand P.S.: Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2000; 1: 377-389.
11. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Marmurowska-Michałowska H. i wsp.: Przyrost masy ciała spowodowany działaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40: 995-1007.
12. Baptista T.: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 3-16.
13. Krysiak K., Jarema M.: Przyrost masy ciała i otyłość u chorych na schizofrenię. *Wiadom. Psychiatr.* 2006; 3: 185-192.
14. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E.: Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 742-749.
15. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. i wsp.: Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65 (supl. 7): 4-18; quiz 19-20.
16. Haddad P.: Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2005; 19 (supl. 6): 16-27.
17. Koga M.: Clinical factors related to gains in body mass index (BMI) among patients under long-term antipsychotic treatment. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003; 105: 473-488.
18. Guy W.: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised. Rockville: Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH; 1976: 218-222.
19. Leon A.C., Shear M.K., Klerman G.L. i wsp.: A comparison of symptom determinants of patient and clinician global ratings in patients with panic disorder and depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993; 13: 327-331.
20. Dahlke F., Lohaus A., Gutzmann H.: Reliability and clinical concepts underlying global judgments in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacol. Bull.* 1992; 28: 425-432.
21. Nasrallah H.: A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (supl. 1): 83-96.
22. Kinon B.J., Kaiser C.J., Ahmed S. i wsp.: Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 255-258.
23. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M. i wsp.: Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2000; 22: 224-235.
24. Haberfellner E.M., Rittmannsberger H.: Weight gain during long-term treatment with olanzapine: a case series. *Int Clin. Psychopharmacol.* 2004; 19: 251-253.
25. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A., Tollefson G.D.: Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
26. Jatón L., Kinon B., Rotelli M.: Differential rate of weight gain present among patients treated with olanzapine. *Schizophr. Res.* 2003; 60: 357.
27. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. i wsp.: Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr. Res.* 2003; 62: 77-88.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Psychiatria i Psychologia Kliniczna” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a praca poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**.

Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**.
Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu.
Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.

- **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 64.