

*Małgorzata Luks, Małgorzata Rzewuska,
Agnieszka Ziolkowska, Wojciech Kuczyński*

Przyrost masy ciała związany z lekami antypsychotycznymi

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Praca prezentuje obecny stan wiedzy na temat wpływu neuroleptyków na przyrost masy ciała. Dotychczas opublikowane dane wskazują na to, że przyjmowanie leków antypsychotycznych prowadzi do nadwagi i otyłości u znacznego odsetka pacjentów. Szczególnie duże ryzyko istnieje podczas stosowania neuroleptyków atypowych, zwłaszcza kłozapiny i olanzapiny. Przyrost masy ciała wiąże się ze wzrostem zachorowalności na choroby układu krążenia, cukrzycę, nowotwory, a także pogarsza współpracę lekarza z pacjentem. W trakcie prowadzenia kuracji neuroleptykami należy monitorować masę ciała chorego, wprowadzić odpowiednią dietę i stymulować pacjenta do zwiększania aktywności fizycznej.

Wstęp

Przyrost masy ciała jest częstym niepożądanym objawem występującym w trakcie przyjmowania neuroleptyków, u ponad 50% pacjentów obserwuje się istotny klinicznie przyrost masy ciała (2).

Jest to objaw bardzo często niedoceniany, a jednocześnie trudny do opamiętania.

Przyrost masy ciała może utrudniać współpracę pacjenta z lekarzem, pogarszać samoocenę i jakość życia chorego, a także być bezpośrednią przyczyną przerwania przez pacjenta leczenia (34).

Istotny klinicznie przyrost masy ciała wynoszący 7% lub więcej wyjściowej masy ciała (wg Food and Drug Administration) (37) niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia wielu chorób somatycznych i zaburzeń endokrynno-metabolicznych.

Otyłość – definicja, klasyfikacje, przyczyny

Nadwaga i otyłość są wynikiem zwiększonego przyjmowania kalorii w stosunku do ich wydatkowania, co powoduje nadmierny rozrost tkanki tłuszczowej. Powszechnie przyjętym wskaźnikiem służącym do oceny masy ciała jest BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała (34).

Tabela 1. Klasyfikacja otyłości na podstawie BMI (6)

Wielkość BMI kg/m ²	Klasyfikacja	Stopień otyłości
<18,5	niedowaga	–
18,5–24,9	prawidłowa masa ciała	–
25,0–29,9	nadwaga	–
30,0–34,9	otyłość	I° lekka
35,0–39,9	otyłość	II° średnio nasiloną
≥40	otyłość	III° skrajnie nasiloną

Otyłość można również zdefiniować gdy:

1. u kobiet – masa ciała wyższa o wartość 45% w stosunku do idealnej masy ciała,
2. u mężczyzn – masa ciała wyższa o wartość 35% w stosunku do idealnej masy ciała (17).

Oblicza się go dzieląc masę ciała w kg przez kwadrat wzrostu w m² (17). Prawidłowa masa ciała mieści się w przedziale 18,5–24,9 kg/m², o otyłości mówimy gdy BMI ≥ 30 kg/m².

Otyłość dzielimy na pierwotną i wtórną. U 99% osób otyłych mamy do czynienia z otyłością pierwotną, której bezpośrednią przyczyną jest nadmierne przyjmowanie kalorii w stosunku do ich zużycia.

Otyłość wtórna występuje w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy, choroba Cushinga, insulinoma, choroby podwzgórza (3, 5).

Regulacja apetytu i masy ciała

O wielkości masy ciała decyduje współdziałanie ośrodkowego układu nerwowego z obwodowym działaniem hormonów i peptydów odpowiedzialnych za metabolizm i zużytkowanie energii (39).

Ośrodek regulujący przyjmowanie pokarmów znajduje się w bocznym podwzgórzu i odpowiada za uczucie głodu i sytości.

Odbywa się to przez współdziałanie amin endogennych – serotoniny, histaminy i katecholamin (2).

Obecnie (45) uważa się, że kluczową rolę w regulacji apetytu odgrywa układ serotonergiczny. Serotonina działając na podtyp 5HT_{2C} receptora serotonergicznego wpływa na obniżenie apetytu (8). Podobnie działa histamina przez receptor H₁ i dopamina przez receptor D₂ (2).

W komórkach tłuszczowych zlokalizowane są receptory (3 adrenergiczne, które pobudzane przez noradrenalinę odpowiedzialne są za metabolizm tłuszczów i termogenezę (spalanie tłuszczów w obrębie komórki tłuszczowej) (6, 9). Przyjmowanie pokarmów regulują również hormony i peptydy obwodowe – insulina, glukokon, leptyna, neuropeptyd Y, galanina, cholecystokinina i bombezyna (2).

Znaczącą rolę przypisuje się leptynie (24). Leptyna jest hormonem syntetyzowanym w tkance tłuszczowej. Wpływ leptyny na ośrodkowy układ nerwowy odbywa się najprawdopodobniej za pośrednictwem swoistego receptora dla leptyny (25).

Leptyna przekazuje informacje do mózgu o ilości tkanki tłuszczowej, hamuje zachowanie związane z przyjmowaniem pokarmu, powoduje spadek łaknienia oraz nasila zużycie energii.

Jednak u większości otyłych osób stwierdza się wysokie osoczowe poziomy leptyny. Niski poziom leptyny obserwuje się zaledwie u 5–10% chorych.

Na podstawie tych obserwacji powstała koncepcja, że większość przypadków ludzkiej otyłości wiąże się raczej z opornością na ośrodkowe działanie leptyny niż z jej rzeczywistym niedoborem. Wpływ leptyny na wielkość masy ciała odbywa się na drodze współdziałania jej z wieloma układami neuroprzebieżnikowymi, jednym z najbardziej znanych jest związek leptyny z neuro-peptydem Y.

Neuropeptyd Y jest powszechnie występującym w mózgu neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za stymulację apetytu. U osób otyłych prawdopodobnie dochodzi do zniesienia hamowania przez leptynę podwzgórzowych neuronów zawierających neuro-peptyd Y (25).

Skutki otyłości

Nadwaga i otyłość wiążą się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością oraz z bezpośrednim wzrostem ryzyka takich chorób jak: cukrzyca typu II, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, udar, objawowa kamica żółciowa, rak piersi, endometrium, jajnika u kobiet, rak prostaty u mężczyzn, rak jelita grubego, bezdech nocny, nawracające infekcje dróg oddechowych, zaburzenia lipidowe (6).

Jak wynika z przeprowadzonych badań (34) BMI ≥ 27 wiąże się z 72% prawdopodobieństwem wystąpienia przynajmniej jednej spośród następujących chorób: cukrzyca typu II, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia.

U osób otyłych obserwuje się czterokrotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego i aż 28 razy częściej stwierdza się cukrzycę typu II (21).

Dodatkowo wyższe zagrożenie wystąpieniem chorób układu krążenia i chorób metabolicznych obserwuje się u osób, u których tkanka tłuszczowa odkłada się w okolicy brzucha. Obwód pasa u kobiety powyżej 88 cm i mężczyzny powyżej 102 cm wiąże się ze znaczącym wzrostem chorobowości i śmiertelności (6).

Przyrost masy ciała związany z neuroleptykami

Przyrost masy ciała może pojawić się w trakcie stosowania wszystkich typów neuroleptyków z wyłączeniem molindonu i loxapiny i jest różny w zależności od rodzaju stosowanego neuroleptyku. Przyrost masy ciała wywołany przez większość atypowych neuroleptyków jest generalnie większy niż w przypadku konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych, choć skłonność do indukowania tycia jest w tej grupie bardzo różna (30).

Wyniki retrospektywnego badania dotyczące chorych na schizofrenię, z których większość (85%) otrzymywała neuroleptyki klasyczne takie jak haloperidol, tiorydazyna, flufenazyna wykazały, że znaczny przyrost masy ciała wystąpił średnio u 9% z grupy 158 mężczyzn i 13% z grupy 153 kobiet (34).

W grupie kobiet leczonych neuroleptykami atypowymi przyrost masy ciała był znacząco wyższy – wystąpił niemal u 50% pacjentek (34).

Podobne wnioski uzyskał Wertterring i wsp. (44) wykazując, że przyjmowanie atypowych leków neuroleptycznych wiąże się z istotnie wyższym przyrostem masy ciała niż kuracja konwencjonalnymi neuroleptykami. Największy przyrost masy ciała związany jest z leczeniem klozapiną, olanzapiną i zotepiną.

Wpływ neuroleptyków na przyrost masy ciała odbywa się w drodze licznych złożonych mechanizmów, które możemy podzielić na 2 grupy:

1. wpływ neuroleptyków na wzrost apetytu – związany z oddziaływaniem leków na receptory serotonergiczne, histaminergiczne i dopaminergiczne.
2. mechanizm na drodze metaboliczno-endokrynnej związany z indukowaniem przez neuroleptyki hiperprolaktynemii i wpływem na hormony płciowe i sterydy nadnerczowe oraz wpływem na zaburzenia tolerancji glukozy.

1. Wpływ leków przeciwpsychotycznych na układ serotonergiczny odgrywa prawdopodobnie główną rolę w indukowaniu przyrostu masy ciała (2, 34). Odbywa się to za pośrednictwem receptorów $5HT_{2C}$, $5HT_{2A}$ (7). Antagonizm w stosunku do receptorów $5HT_{2C}$ doprowadza do obniżenia poziomu serotoniny w podwzgórzu, co prowadzi do wzrostu apetytu.

Neuroleptyki atypowe (klozapina, olanzapina, zotepina i risperidon) wykazują duże powinowactwo z receptorami $5HT_{2C}$, $5HT_{2A}$, co może prowadzić do znacznego przyrostu masy ciała (44).

Część neuroleptyków, zwłaszcza neuroleptyki atypowe (głównie klozapina i olanzapina) wykazują duże powinowactwo z receptorami H_1 . Działając antagonistycznie na układ histaminergiczny powodują wzrost apetytu i sedację, która może wtórnie, poprzez spadek aktywności fizycznej również przyczyniać się do zwiększenia masy ciała (45).

Ten sam mechanizm działania wykazuje część klasycznych neuroleptyków jak chlorpromazyna i tiorydazyna (45).

Poszczególne neuroleptyki z różną siłą wpływają na przekąźnictwo dopaminergiczne. Wiadomo, że agoniści receptorów dopaminergicznych wykazują działanie anorektyczne (amfetamina i jej pochodne) (40).

Sulpiryd, selektywny antagonist receptorów D_2 i D_3 jest odpowiedzialny za znaczny wzrost apetytu i przyrost masy ciała (2).

Badania sugerują, że neuroleptyki stymulują apetyt poprzez wpływ na zlokalizowane w podwzgórzu receptory D_2 , $5HT_{2C}$ i H_1 .

Antagonistyczny wpływ na receptory $5HT_{2C}$ i H_1 może być przyczyną wzrostu apetytu w przypadku takich neuroleptyków jak: chlorpromazyna, risperidon, tiorydazyna, kwetiapina, klozapina, olanzapina, sertindol, remo-

ksypryd i zotepina, gdyż te neuroleptyki wykazują duże powinowactwo z receptorami serotonergicznymi i histaminergicznymi (2). Leki przeciwpsychoetyczne takie jak haloperidol, trifluoroperazyna, flufenazyna, pimozyd i sulpiryd wykazują silne powinowactwo z receptorami dopaminergicznymi D_2 i stąd mogą powodować wzrost apetytu i przyrost masy ciała (2).

Jeden neuroleptyk – molindon jest związany z ubytkiem masy ciała (18). W trakcie leczenia molindonem obserwowano spadek apetytu (17) i zwiększenie aktywności fizycznej. Mechanizm działania molindonu, który doprowadza do spadku masy ciała jest nieznan, może tu odgrywać rolę selektywne blokowanie autoreceptorów dopaminergicznych (18).

Na przyrost masy ciała w sposób pośredni wpływa również działanie antycholinergiczne neuroleptyków. Leki o silnym działaniu antycholinergicznym, szczególnie olanzapina, kłozapina i pochodne fenotiazyny wykazują duże powinowactwo z receptorami M_1 . Powodują suchość błon śluzowych jamy ustnej i wzrost pragnienia, zwiększenie przyjmowania płynów wysokokalorycznych co wpływa na wzrost masy ciała (44).

2. Wpływ neuroleptyków na układ metaboliczno-endokryny

Leczenie neuroleptykami powoduje podwyższenie poziomu prolaktyny (dotyczy to szczególnie neuroleptyków o dużym wpływie na przekąźnictwo dopaminergiczne).

Hiperprolaktynemia indukuje oporność na insulinę, zaburza równowagę w układzie hormonów płciowych i steroidów nadnerczowych (2). Postuluje się rolę hiperprolaktynemii i niedoboru estradiolu w otyłości indukowanej przez neuroleptyki (2).

W modelu zwierzęcym otyłości indukowanej sulpirydem u szczurów, obserwowano ochronne działanie bromokryptyny (normalizowała poziom prolaktyny) estradiolu lub tamoxifenu na przyrost masy ciała i redukcję apetytu (3).

Rola działania hormonów płciowych i steroidów nadnerczowych w regulacji apetytu, masy ciała i indukowaniu otyłości jest niejasna (43). Nie wiadomo czy zaburzenia wydzielania hormonów płciowych są wynikiem przyjmowania neuroleptyków czy są zaburzeniami wynikającymi z chorób psychicznych.

Wykazano (2, 31) niski poziom estradiolu u kobiet i wysoki u mężczyzn chorych na schizofrenię, którzy nigdy nie byli leczeni neuroleptykami.

W trakcie przyjmowania neuroleptyków dochodzi do zaburzeń endokrynych, które przejawiają się hiperprolaktynemią. U kobiet obserwuje się dodatkowo obniżony poziom estradiolu i progesteronu oraz podwyższony poziom androgenów nadnerczowych (3, 31).

U mężczyzn hiperprolaktynemia prowadzi do obniżenia poziomu testosteronu (2). Hiperprolaktynemia i zaburzenia dotyczące hormonów steroidowych odpowiadają za przyrost masy ciała i odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha. Powiązanie hiperprolaktynemii ze wzrostem apetytu jest nadal niewyjaśnione (2) sugeruje się, że może mieć na to wpływ zaburzenie stosunku estradiolu do androgenów (2, 31).

W trakcie leczenia neuroleptykami obserwuje się zaburzenia homeostazy glukozy, co może być odpowiedzialne za pojawienie się cukrzycy typu II i otyłości.

Upośledzoną tolerancję glukozy (tendencja do hiperglikemii) obserwowano w trakcie leczenia chlorpromazyną już w latach 70-tych (15).

Neuroleptyki obniżają indukowaną przez glukozę produkcję insuliny przez komórki β wysp trzustki co prowadzi do hiperglikemii (13). Wzrost masy ciała, nadwaga i otyłość wiążą się ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej, co wiąże się ze spadkiem wrażliwości na insulinę, a w efekcie doprowadza do rozwinięcia nietolerancji glikozy i cukrzycy (46).

Neuroleptyki szczególnie predysponujące do przyrostu masy ciała i rozwinięcia cukrzycy typu II to klozapina i olanzapina. Wirsching i wsp. (45) opisali nowe zachorowania na cukrzycę u pacjentów leczonych klozapiną i olanzapiną u których nie obserwowano przyrostu masy ciała lub tylko niewielkie jej zwiększenie. Może to przemawiać za bezpośrednim wpływem klozapiny i olanzapiny na metabolizm glukozy (26).

Jest niejasne czy wzrost apetytu i przyrost wagi jest pierwszą przyczyną powstania insulinooporności i cukrzycy, czy też inne czynniki niezależne od przyrostu masy ciała są odpowiedzialne za powstanie tych zaburzeń.

Casey (10) obserwował w grupie osób leczonych klozapiną podwyższony poziom glikemii u 43% pacjentów oraz u 25% osób leczonych olanzapiną.

Henderson i wsp. (19) wykazali, że w trakcie 5 letniej obserwacji u 82 pacjentów leczonych klozapiną 36,6% rozwinęła się cukrzyca typu II. Conley i wsp. (13) opisał 7 pacjentów, u których wykryto rozpoczynającą się cukrzycę w okresie pomiędzy 5 tygodniem a 17 miesiącem leczenia olanzapiną.

Niektóre neuroleptyki mogą wywierać wpływ na hormon zwany leptyną.

Kraus i wsp. (24) zaobserwowali znaczący wzrost poziomu leptyny u osób leczonych klozapiną i olanzapiną. U chorych tych doszło także do znacznego przyrostu masy ciała.

Sugeruje się, że neuroleptyki mogą zmieniać wrażliwość ośrodkowego układu nerwowego na działanie leptyny (24).

Czynniki wpływające na przyrost masy ciała w trakcie leczenia neuroleptykami

1. Czas trwania kuracji

Największy przyrost masy ciała obserwuje się w początkowej fazie leczenia, ale może się on utrzymywać w leczeniu długoterminowym i może ulec zahamowaniu po okresie 1–2 lat (40).

Największy przyrost masy ciała obserwowano w pierwszych trzech miesiącach leczenia neuroleptykami (2, 16).

2. Wielkość dawki neuroleptyku

Nieliczne badania m.in. Robinson 1975 (36) wskazują na korelację pomiędzy dawką neuroleptyku a przyrostem masy ciała. Znacząco większy przyrost masy ciała obserwowano w trakcie leczenia bardzo dużymi dawkami

chloropromazyny (> 1500 mg/d) (2). W innych badaniach (41) nie potwierdzono związku pomiędzy wielkością dawki leku a przyrostem masy ciała. Johnson i Breen (1979), w prospektywnym badaniu 132 pacjentów chorych na schizofrenię, nie stwierdzili korelacji pomiędzy wielkością dawki leku a przyrostem masy ciała. Nie znaleziono również różnic między postacią (20, 41) leków (formą depot neuroleptyku i lekiem doustnym).

3. Związek pomiędzy przyrostem masy ciała a efektem klinicznym neuroleptyku
Związek pomiędzy przyrostem masy ciała a poprawą kliniczną opisał Leadbetter i wsp. (28). Stwierdził, że większy przyrost masy ciała występuje u pacjentów z lepszą kliniczną odpowiedzią na leczenie.

Brejer i wsp. (8) nie potwierdzili tej zależności. Większość badaczy wyklucza związek przyrostu masy ciała i efektu klinicznego neuroleptyków (2, 8, 42).

4. Czynniki predysponujące

- wyjściowa masa ciała

Większy przyrost masy ciała obserwuje się u osób młodych, szczupłych, nie leczonych dotychczas neuroleptykami, mniejszy u osób z nadwagą i otyłością (44).

- płeć

Otyłość występuje znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (2). Dotyczy to również osób leczonych przewlekłe neuroleptykami. W badaniu prowadzonym przez Baptistę i wsp. na 231 pacjentach leczonych przewlekłe neuroleptykami, otyłość zdiagnozowano u 23% kobiet i 8,7% mężczyzn (2).

Przyrost masy ciała w trakcie leczenia poszczególnymi neuroleptykami

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na przyrost masy ciała jest różny. Wyniki przeglądu piśmiennictwa (1, 2, 34, 44) wykazują, że przyjmowanie atypowych neuroleptyków wiąże się z istotnie większym przyrostem masy ciała niż kuracje klasycznymi neuroleptykami. Tylko loxapina nie powoduje nadmiernego tycia, a molindon powoduje spadek masy ciała (34).

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Alissona i wsp. (1) (tabela 3) wykazały, że najwyższy przyrost masy ciała po 10 tygodniowym okresie kuracji neuroleptykami notowano u chorych leczonych klozapiną. Wynosił on średnio 4,45 kg. U chorych leczonych olanzapiną stwierdzono zwiększenie masy ciała średnio o 4,15 kg.

Najniższy przyrost masy ciała wśród neuroleptyków atypowych obserwowano podczas podawania ziprasidonu – 0,04 kg, a spadek wagi wystąpił u pacjentów przyjmujących placebo 0,74 kg i molindon 0,39 kg.

Klozapina powoduje najwyższy przyrost masy ciała również w leczeniu przewlekłym. Cohen i wsp. (11) obserwowali pacjentów leczonych przez 2–9 miesięcy klozapiną. Średni przyrost masy ciała wynosił 11,2 kg (od 2,7 do 31,3 kg).

Lamberti i wsp. (27) stwierdzili średni przyrost masy ciała wynoszący 7,7 kg u pacjentów przyjmujących klozapinę przez okres 6 miesięcy (średnia dawka 380 mg).

Tabela 2. Ryzyko przyrostu masy ciała związane z leczeniem neuroleptykami (34)

Lek	szacunkowe ryzyko
Neuroleptyki atypowe	
Klozapina	4
Olanzapina	4
Kwetiapina	2-3
Zotepina	4
Risperidon	1
Neuroleptyki konwencjonalne	
Chloropromazyna	1
Tiorydazyna	2-3
Flufenazyna	1
Haloperidol	1
Molindon	0

Ocena w skali 0-4

0 – najniższe ryzyko przyrostu masy ciała

4 – najwyższe ryzyko przyrostu masy ciała

Tabela 3

Neuroleptyk	średni przyrost masy ciała po 10 tyg. leczenia
Klozapina	4,45 kg
Olanzapina	4,15 kg
Tiorydazyna	3,19 kg
Sertindol	2,92 kg
Chloropromazyna	2,58 kg
Risperidon	2,10 kg
Haloperidol	1,08 kg
Flufenazyna	0,43 kg
Ziprasidon	0,04 kg
Molindon	-0,39 kg
Placebo	-0,74 kg

Brustillo i wsp. (9) obserwowali w ciągu roku 39 pacjentów, z których 19 otrzymywało klozapinę a 20 haloperidol. W okresie 10 tygodni przyrost masy ciała u osób leczonych klozapiną wynosił średnio 7% wyjściowej masy ciała, a u osób leczonych haloperidolem 1% wyjściowej masy ciała. Po roku leczenia klozapiną średni przyrost masy ciała sięgał 10% wartości wyjściowej.

Ze stosowaniem olanzapiny wiąże się również duże ryzyko przyrostu masy ciała. W badaniu Conleya i wsp. (13) obserwowano przyrost masy ciała w zakresie 2-3 kg po 6 tygodniowym leczeniu olanzapiną.

Loo i wsp. (29) opisali przyrost masy ciała u osób biorących amisulpiryd średnio o 1,4 kg w okresie 6 miesięcznej kuracji. Natomiast Peuch i wsp. (35) po 4 tygodniowym stosowaniu amisulpirydu nie odnotowali przyrostu masy ciała.

Small i wsp. w badaniu trwającym również 6 tygodni w grupie 286 pacjentów zaobserwowali średni przyrost masy ciała wynoszący 2 kg (42).

Zotepina jest neuroleptykiem związanym ze znacznym przyrostem masy ciała. Petit i wsp. (33) prowadząc 8 tygodniowe badanie w grupie 126 pacjentów stwierdzili przyrost masy ciała średnio o 2,36 kg. Taylor i wsp. (42) zbadali, że przyrost masy ciała w trakcie leczenia zotepiną wynosi średnio 3,6 kg i dotyczy 28% pacjentów.

Stosowanie risperidonu wiąże się z mniejszym ryzykiem nadmiernego przyrostu masy ciała. W trwającym 8 tygodni badaniu Owens i wsp. stwierdzili średni przyrost masy ciała jedynie o 1–2 kg (32). W badaniu Praskada i wsp. (34) wyniki długoterminowego podawania risperidonu wykazały, że przeciętny przyrost masy ciała po roku leczenia mieścił się w zakresie 2–3 kg.

Ziprasidon w niewielkim stopniu wpływa na przyrost masy ciała. W cztero-tygodniowym badaniu prowadzonym przez Kecka i wsp. opisano średni przyrost masy ciała wynoszący 1 kg (22). Natomiast obserwacje długoterminowe 294 pacjentów przyjmujących Ziprasidon wykazały spadek wagi rzędu 1–3 kg (42).

Sulpiryd wiąże się ze średnim przyrostem masy ciała, amisulpiryd jest neuroleptykiem o niewielkim wpływie na przyrost masy ciała. W badaniu Wetterlinga i wsp. (44) wykazano przyrost masy ciała u osób biorących sulpiryd średnio o 1,9 kg w ciągu miesięcznej kuracji.

Neuroleptyki klasyczne odpowiadają za statystycznie niższy przyrost masy ciała niż neuroleptyki atypowe (44).

Wśród neuroleptyków konwencjonalnych pochodne fenotiazyny, głównie chlorpromazyna i tiorydazyna charakteryzują się wysokim potencjałem indukowania przyrostu masy ciała.

Badanie prowadzone przez Kletta i wsp. (23) było jednym z pierwszych badań dotyczących przyrostu masy ciała w trakcie leczenia neuroleptykami. Wykazali oni średni przyrost masy ciała rzędu 4,5 kg w trakcie 12 tygodniowego leczenia chlorpromazyną.

Wyniki badania Werterlinga i wsp. wykazały średni wzrost masy ciała o 0,5 kg u leczonych przez miesiąc haloperidolem i 0,2 kg flupentixolem (44).

W innym badaniu Ganguli i wsp. (16) trwającym 6 tygodni obserwowano średni przyrost masy ciała o ok. 3 kg w trakcie leczenia tiorydazyną, spadek wagi o 2,5 kg u osób przyjmujących molindon. Nie obserwowano zmiany masy ciała u osób leczonych haloperidolem.

Zapobieganie przyrostowi masy ciała

U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne należy zapobiegać przyrostowi masy ciała. Pacjent powinien otrzymać pełną informację na temat działań niepożądanych w tym i możliwości przyrostu masy ciała. U osób leczonych neuroleptykami należy dokonywać pomiaru masy ciała i obwodu pasa przynajmniej 1 raz w tygodniu.

Pacjenci, u których przyrost masy ciała w okresie 1–2 miesiąca osiągnął 5% wyjściowej masy ciała mają zwiększone ryzyko wystąpienia nadwagi i otyłości (17).

Skutecznymi metodami zapobiegającymi przyrostowi masy ciała są: odpowiednia dieta i ćwiczenia fizyczne (34). Dieta powinna być niskokaloryczna z obniżoną zawartością tłuszczu i cukrów prostych.

Postępowanie w przypadku nadwagi i otyłości

Należy dążyć do utraty przez pacjenta ok. 0,5–1 kg w ciągu tygodnia, co można uzyskać stosując dietę z deficytem kalorii 500–1000 kcal/d (6).

Wartość kaloryczna diety powinna wynosić: 1200 kcal dla kobiet i 1500 kcal dla mężczyzn. Dieta powinna być niskotłuszczowa i bogata w węglowodany złożone i błonnik. Węglowodany stymulują produkcję serotoniny co powoduje uczucie sytości. Plan leczenia powinien uwzględniać również zwiększenie aktywności fizycznej.

Można zaproponować 45 min. intensywny spacer przez 5 dni w tygodniu (6).

Ograniczenia w stosowaniu diety i aktywności fizycznej są duże. Pacjent w ostrej fazie choroby nie ma motywacji do utraty masy ciała i stosowania diety. Dodatkowo neuroleptyki powodują zwiększenie apetytu, a znaczna większość wykazuje działanie sedatywne, którego efektem jest obniżenie aktywności fizycznej. Najlepsze rezultaty w leczeniu nadwagi i otyłości uzyskuje się po odpowiednim włączeniu terapii behawioralnej.

3 składowe modyfikacji behawioralnej to:

1. określenie sytuacji w której spożywa się najwięcej pokarmów
2. awersję bodźców prowadzących do jedzenia
3. nagradzanie się za ograniczenie spożywania pokarmów (34).

Farmakoterapia otyłości

Leczenie farmakologiczne należy zastosować gdy zawiodły metody pozafarmakologiczne (dieta, ćwiczenia fizyczne). Powinno być ono zarezerwowane dla pacjentów, u których $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, lub $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, gdy dodatkowo występują inne czynniki ryzyka choroby wieńcowej, cukrzycy i udaru (17).

Leczenie farmakologiczne wiąże się z ryzykiem interakcji pomiędzy neuroleptykiem a lekiem odchudzającym, mogą również pojawić się dodatkowe objawy niepożądane.

Leki odchudzające doprowadzają do utraty masy ciała poprzez wpływ na poczucie głodu, wzrost zużycowania energii lub obniżenie absorpcji tłuszczu z przewodu pokarmowego.

Leki obniżające łaknienie (inaczej leki anorektyczne) dzielimy na:

1. centralne sympatykomimetyki
2. leki wpływające na układ serotonergiczny

Leki sympatykomimetyczne np. Mazindol nie są zalecane dla pacjentów przyjmujących leki psychotropowe ze względu na duże ryzyko interakcji i możliwość zaostrzenia psychozy.

Leki działające na przekąźnictwo serotonergiczne to fenfluramina (wycofana ze względu na działania niepożądane), sertralina i fluoksetyna.

Sibutramina jest lekiem o działaniu mieszanym. Jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – działanie to jest odpowiedzialne za obniżenie apetytu (17). Wykazuje również wpływ obwodowy na receptory β_3 adrenergiczne zlokalizowane w tkance tłuszczowej. Aktywacja receptorów β_3 adrenergicznych doprowadza do spalania zgromadzonych tłuszczów i wzrostu przemiany materii (39).

Działania niepożądane wywołane przez sibutraminę to: wzrost ciśnienia tętniczego, skurczowego i rozkurczowego, przyspieszenie czynności serca, suchość w ustach, anoreksja, bezsenność, rozdrażnienie, zaparcia. Dawka początkowa to 5–10 mg, maksymalna 20 mg/d. Ze względu na działanie ośrodkowe Sibutramina nie jest polecana dla osób przyjmujących neuroleptyki (17).

Innym lekiem stosowanym w farmakoterapii otyłości jest Orlistat. Nie wykazuje wpływu na centralny układ nerwowy, dlatego może być stosowany u osób z zaburzeniami psychicznymi. Orlistat ma działanie lipostatyczne i selektywnie obniża absorpcję tłuszczu z jelit. Orlistat inaktywuje trzustkową i żołądkową lipazę, dzięki czemu trójglicerydy nie są rozkładane do wolnych kwasów tłuszczowych i wchłaniane do krwioobiegu.

Orlistat nie wchodzi w interakcje z innymi lekami. Działanie uboczne to obfite stolce tłuszczowe i niedobory vit. A i vit. E (17).

Inne leki normalizujące zaburzenia endokrynologiczne (bromokryptyna) mogą doprowadzić do zaostrzenia zaburzeń psychotycznych (2).

Cymetydyna znalazła zastosowanie w leczeniu otyłości u pacjentów z cukrzycą – nie prowadzono dotychczas badań w innych grupach osób otyłych (26).

Leki te nie znajdują zastosowania u osób przyjmujących neuroleptyki. W przypadku braku skuteczności leczenie dietą i poprzez zwiększenie aktywności fizycznej należy u osób otyłych rozważyć możliwość zmiany neuroleptyku na inny, o mniejszym wpływie na przyrost masy ciała.

Przyrost masy ciała u pacjentów leczonych neuroleptykami jest poważnym objawem niepożądanym, któremu poświęca się zbyt mało uwagi. Nadwaga i otyłość jest jedną z częstszych przyczyn niestosowania się przez pacjenta do zaleceń lekarskich.

Wykazano, że przyrost masy ciała w trakcie leczenia atypowymi neuroleptykami u chorych na schizofrenię jest przyczyną niestosowania się do zaleceń lekarskich przez 50–90% osób z tej grupy (7). Nadwaga i otyłość niosą ze sobą wzrost ryzyka wielu poważnych chorób, co wiąże się ze wzrostem umieralności w tej grupie pacjentów.

Każdorazowo należy rozważyć możliwość przyrostu masy ciała u pacjentów leczonych neuroleptykami i włączyć do planu terapii działania zapobiegawcze – częste pomiary masy ciała, odpowiednio dobraną dietę i stymulować chorych do zwiększenia aktywności fizycznej.

Piśmiennictwo

1. Allison D.: Antipsychotic induced weight gain a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 11, 1686–1696
2. Baptista T.: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1999, 100, 3–16
3. Baptista T.: Reproductive hormones during antipsychotic treatment: relationship with body weight regulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1999, 62, 409–417
4. Baptista T.: Tamoxifen prevents sulpiride – induced obesity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 57, 215–222
5. Björntorp P.: Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995, 44 (suppl.), 21–23
6. Blackburn G.L.: Weight gain and antipsychotic medication. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61 (suppl. 8), 36–42
7. Blyler B.: Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bull.*, 1997, 23 (4), 637–651
8. Breier A.: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 20–26
9. Bustillo J.: Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am. J. Psychiatry*. 1996, 153, 6, 817–819
10. Casey D.E.: The relationship of pharmacology to side effects. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, suppl. 10, 56–62
11. Cohen S.: Weight gain associated with clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 147, 503–504
12. Colioz G.A.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes. *Ann. Intern. Med.* 1995, 122, 481–486
13. Conley R.: Adverse events related to olanzapine. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61 (suppl. 8), 26–29
14. Doss F.: The effect of antipsychotic drugs on body weight a retrospective review. *J. Clin. Psychiatry*, 1979, 53–55
15. Erle G.: Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Euro. J. Clin. Pharmacology* 1977, 11, 15–18
16. Ganguli R.: Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry*. 1999, 60 (suppl. 21), 20–24
17. Greenberg I.: Nonpharmacologic and pharmacologic management of weight gain. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60 (suppl. 21), 31–36
18. Hekkinen H.: Molindon and weight loss. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 4, 160–161
19. Henderson D.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities – year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 975–981
20. Johnson D.: Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 59, 525–528
21. Kawachi I.: Physician and Psychologic consequences of weight gain. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, (suppl. 21), 5–9
22. Keck P.: Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorders a 4-week placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 1998, 140, 173–184
23. Klett C.J.: Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. *J. Neuropsychiatry* 1960, 2, 102–108
24. Kraus T.: Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry*. 1999, 156, 2, 312–314
25. Łabaszewska M., Falińska A., Płaźnik A.: Perspektywy farmakoterapii otyłości – nowe kierunki badań nad ośrodkową regulacją masy ciała i jej podłożem genetycznym.
26. Labbate L.: Weight gain and neuroleptics. *Int. Drug Ther. Newsletter*, 1999, vol. 34, 8, 54–64
27. Lamberti J.S.: Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 68–72

28. Leadbetter R.: Clozapine-induced weight gain prevalence and clinical relevance. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 68–72
29. Loo H.: Amisulpride versus placebo in medium term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1990, 170, 18–22
30. Meinders P.L.: Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf.*, 1996, 14 (5), 329–342
31. Oades R.D.: Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994, 19, 373–385
32. Owens D.G.: Extrapiramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J. Clin. Psychiatry.*, 1994, 55, (suppl.), 29–35
33. Petit B.: A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.*, 1996, 32, 81–87
34. Prakash S.: Masand Weight gain associated with psychotropic drugs. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2000, 1 (3), 377–389
35. Puech A.: Amisulpride an atypical antipsychotic in the treatment of acute episodes of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1998, 98, 65–72
36. Robinson R.G.: Measurement of appetite disturbance in psychiatric disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 1975, 12, 59–68
37. Sachs G.: Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60 (suppl. 21), 16–19
38. Stahl S.M.: How to appease the appetite of psychotropic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 10, 500–501
39. Stahl S.M.: Neuropharmacology of obesity: my receptors made me eat it. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 9, 447–448
40. Stahl S.M.: Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 343–344
41. Stanton J.: Weight gain associated with neuroleptic medication. A review. *Schiz. Bull.*, 1995, 21 (3), 463–472
42. Taylor D.M.: Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000, 101, 416–432
43. Wade G.W.: Gonadal effects on food intake and adiposity, a metabolic hipotens. *Physid. Behav.* 1979, 22, 583–594
44. Wetterling T.: Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 4, Vol. 19, 316–321
45. Wirshing D.A.: Novel antipsychotic and nev onset diabetes. *Biol. Psychiatry* 1998, 44 (8), 778–783
46. Wirshing D.A.: Novel antipsychotics comparisson of weight gain labilities. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 6, 358–363