Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2011, 1, 37–42

Janusz Heitzman

6. Leki przeciwpsychotyczne a zaburzenia metaboliczne

Ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego zależy od wielu czynników. Może ono ujawniać się u chorych już na początku leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (LPP). Nie koniecznie jest to już efekt niepożądany leku, ale odpowiedzialna za to może być współistniejąca choroba somatyczna, taka jak np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy dyslipidemia. Sytuacja podania takim chorym LPP, który dodatkowo wzmoże efekt zespołu metabolicznego może być szczególnie groźna (De Hert i wsp., 2007).

Objawy zespołu metabolicznego ze swoimi groźnymi konsekwencjami, w formie choćby skrócenia przeciętnej długości trwania ludzkiego życia, można oceniać w wieloletniej, a nawet pokoleniowej perspektywie. Jednak już teraz wiemy, że u chorych na schizofrenię ryzyko pojawienia się zespołu metabolicznego może być nawet 3 krotnie większe, a ryzyko wystąpienia cukrzycy nawet 4-5 krotnie większe (De Hert i wsp., 2009, 2006) niż w populacji ogólnej. Na podstawie metaanaliz okazało się, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego u chorujących na schizofrenię sięga 37-63%, a w chorobie afektywnej dwubiegunowej 30-49% (Correll i wsp., 2007; van Winkel i wsp., 2006).

6.1. LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W SCHIZOFRENII

Skuteczność LPP w leczeniu zaburzeń z kręgu schizofrenii czy chorób afektywnych jest nie tylko zależna od właściwości aktywnej cząsteczki leku, ale zależy też od jego dawki. Byłoby zbytnim uproszczeniem przyjęcie, że znajomość skutecznej dawki gwarantuje sukces terapii. Część chorych z niemal identycznymi objawami reaguje na lek znakomicie, ale inni na ten sam lek w podobnej dawce nie ujawniają nawet śladu poprawy.

Dla pewnych chorych skuteczna dawka leku wcale nie musi być największa z dopuszczalnych, dla innych nawet przekraczanie dawki maksymalnej będzie zbyt małe by uzyskać poprawę. Osobnicza, indywidualna odmienność w skutecznym reagowaniu na zastosowane leczenie wiąże się również z występowaniem objawów niepożądanych. Do niechcianych efektów zastosowanego LPP należą te, które wywołują objawy składające się na zespół metaboliczny. Zespół ten można zatem powiązać ze stosowanym leczeniem psychotropowym (przeciwschizofrenicznym i przeciwdepresyjnym). Będą go tworzyły objawy niepożądane, szkodliwe i zagrażające życiu i bardzo trudne do opanowania przy pomocy innych leków.

Najbardziej efektywnym sposobem uniknięcia objawów niepożądanych jest zaprzestanie podawania leku, który takie objawy wywołuje. Nie jest to jednak rozwiązanie korzystne w leczeniu psychozy. Przede wszystkim staramy się zamienić lek na taki, którego efekt działań niepożądanych nie jest tak dokuczliwy i tak niebezpieczny.

Objawów niepożądanych występujących w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego jest wiele. W grupie klasycznych LPP i leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) należą do nich:

- objawy pozapiramidowe,
- hiperprolaktynemia,
- przyrost masy ciała,
- późne dyskinezy,
- upośledzenie tolerancji glukozy,
- wydłużenie QTc,
- sedacja,
- hipotonia ortostatyczna,

oraz szczególnie dokuczliwe objawy niepożądane jak:

- nadwrażliwość na światło/promieniowanie słoneczne,
- obniżenie progu drgawkowego,
- retinopatia barwnikowa.

Uwzględnienie tych objawów niepożądanych stało się przydatne w tworzeniu standardów i algorytmów terapeutycznych, gdzie zasadą jest zwiększanie dawki LPP do najmniejszej skutecznej dawki, dostosowanie jej do reakcji i tolerancji pacjenta, czy też zmiana leku na inny klasyczny bądź atypowy.

Pozostaje pytanie, dlaczego nadal stosuje się klasyczne leki przeciwpsychotyczne skoro leki atypowe mają znacząco korzystny profil działania i mniej objawów niepożądanych? W leczeniu schizofrenii w przypadku złej tolerancji leków atypowych pozostają one jednak nadal jedyną alternatywą, niezależnie od ryzyka ostrych objawów pozapiramidowych, hiperprolaktynemii i zespołu późnych dyskinez przy dłuższym ich stosowaniu.

Nie można powiedzieć, że LPP mają taki sam profil tolerancji w zakresie wszystkich objawów niepożądanych, a szczególnie objawów zespołu metabolicznego. Pomiędzy poszczególnymi lekami są stosunkowo wyraźne różnice i niekiedy trudno jest zdecydować, który objaw niepożądany jest bardziej niekorzystny. Niewątpliwie jednak należy przyjąć, że w sytuacji gdy istnieje jedynie możliwość potencjalnego wystąpienia objawu niepożądanego bez uchwytnych objawów klinicznych, można uznać taki lek za bardziej bezpieczny i korzystny w stosunku do innego leku, gdzie przekroczone parametry objawów metabolicznych stanowią nie tylko czynnik ryzyka, ale realne ryzyko np. nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy.

Zawsze jakiś potencjalny i niekorzystny efekt leku w formie umiarkowanego wpływu np. na długość odcinka QTc (co może spowodować komorowe zaburzenia rytmu serca) należy rozpatrywać w kontekście korzystnego wpływu tego leku na przyrost masy ciała i zaburzenia w tolerancji glukozy.

Również uniknięcie prolaktynemii po LPP jest często niemożliwe. Nawet, gdy same objawy prolaktynemii nie są nasilone, to efekt kliniczny związany z wpływem leku na czynność podwzgórza jest odpowiedzialny za ujawnienie się dysfunkcji seksualnych (Meltzer i wsp., 1976). Na niepożądany efekt metaboliczny LPP można wpływać choćby poprzez przestrzeganie zdrowych nawyków żywieniowych. Przykładowo, przyrost masy ciała powyżej 5 kg, będący niepożądanym efektem leczenia klozapiną obserwuje się już w pierwszym roku leczenia. Przestrzeganie reżimu dietetycznego w momencie rozpoczęcia leczenia, a przed wystąpieniem przyrostu masy ciała nie doprowadziłoby do ujawniania się tego objawu (Kingsbury i wsp., 2001).

6.2. LEKI PRZECIWDEPRESYJNE I PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W CHOROBIE AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Wiele badań podkreśla, że istnieją szczególne i zróżnicowane pod względem płci powiązania pomiędzy depresją, cukrzycą, i otyłością. Wskazują one na wspólny mechanizm etiopatogenetyczny depresji, zespołu metabolicznego i cukrzycy oraz ryzyko rozwinięcia się zespołu metabolicznego u osób z depresją i depresji u chorujących na cukrzycę czy ujawniających objawy zespołu metabolicznego. To stało się podstawą wyróżnienia zespołu metabolicznego typu I (obwodowego, klasycznego) i zespołu metabolicznego typu II (ośrodkowego) ze zmianami w OUN, których przejawem ma być depresja (McIntyre i wsp., 2007).

Zdecydowana większość opublikowanych badań do bezpiecznych leków przeciwdepresyjnych zalicza IMAO – moklobemid, a także leki z grupy SSRI: fluoksetynę, sertralinę, citalopram, escitalopram i fluwoksaminę. Pozytywny efekt tych leków na konsekwencje zespołu metabolicznego wiązano z ich nieobciążającym metabolizmem i obniżeniem możliwości agregacji płytek krwi.

Do leków, względnie korzystnych pod tym względem zaliczono reboksetynę. Mimo zaobserwowanego korzystnego efektu bupropionu i reboksetyny na parametry glikowanej hemoglobiny – HbA1c (wskaźnika wyrównania cukrzycy), lipidogram, glikemię i masę ciała stwierdzono niekorzystny, choć nie przekraczajacy 8 mmHg wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie leczenia reboksetyną (Goethe i wsp., 2008). Podobnie, względną rekomendację z uwagi na tendencję do powodowania wzrostu ciśnienia mają leki z grupy SNRI: wenlafaksyna, milnacipram, duloksetyna.

Do bezpiecznych i korzystnie działających leków pod względem ryzyka zespołu metabolicznego (ZM) zalicza się tianeptynę, trazodon i agomelatynę.

Zdecydowanie nie rekomenduje się, a wręcz uważa za przeciwwskazane, stosowanie w cukrzycy i w ZM klasycznych leków przeciwdepresyjnych trójcyklicznych: amitryptyliny, imipraminy, klomipraminy, opipramolu oraz czteropierścieniowych: mianseryny, mirtazapiny. Choć istnieją między tymi grupami leków różnice, zwłaszcza w zakresie kardiotoksycz-

ności, ich długotrwałe stosowanie może wiązać się ze znacznym wzrostem masy ciała, podwyższeniem poziomu trójglicerydów i hipercholesterolemią. Z grupy SSRI najbardziej niekorzystne działanie ma paroksetyna. W przypadku jej stosowania obseruje się największy w grupie SSRI wzrost masy ciała (Goethe i wsp., 2008).

Stosunkowo mało jest badań poświęconych wpływowi leków przeciwdepresyjnych na ryzyko rozwijania się zespołu metabolicznego. Dotychczas wydawało się, że leki przeciwdepresyjne są nie tylko bezpieczne i neutralne, ale również korzystnie wpływają na objawy zespołu metabolicznego i cukrzycy. Tym niemniej w 1998 roku Sussman i Ginsberg opublikowali pracę , która opisywała przypadki znacznego przyrostu masy ciała u pacjentów leczonych SSRI. W 2006 roku opublikowano w Norwegii raport po badaniu 25 000 osób, który wskazywał na ryzyko otyłości i zespołu metabolicznego u pacjentów leczonych SSRI. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 6.1.

Tabela 6.1. Objawy zespołu metabolicznego u pacjentów leczonych SSRI

SSRI i zespół metaboliczny		
Objawy zespołu metabolicznego (zmienna)	**Badani nie przyjmujący leków psychotropowych (TCA, przeciwpsychotycznych, litu)**	**Badani przyjmujący SSRI**
Otyłość brzuszna	15,8%	24,8%
Otyłość ogólna	11,2%	15,7%
Hipercholesterolemia	27,9%	32,6%

Dalsza analiza wpływu różnych leków z grupy SSRI na występowanie otyłości ujawniła, że była ona większa w grupie pacjentów leczonych paroksetyną (19,3%) niż w mieszanej grupie leczonych sertraliną, fluoksetyną, fluwoksaminą (15,4%) i citalopramem (11,3%). Warto przytoczyć te pojedyncze doniesienia by wykazać, że otyłość i hipercholesterolemia może być pewnym negatywnym skutkiem leczenia również SSRI, choć oczywiście nie tak dużym jak w przypadku stosowania atypowych LPP.

W chorobie afektywnej dwubiegunowej, w leczeniu manii zastosowanie znalazły pochodne kwasu walproinowego, zwłaszcza pod postacią diwalproinianu sodu. I choć jego skuteczność jest dowiedziona i porównywalna z litem, to w zależności od zastosowanej dawki może on, nawet znacznie, nasilać przyrost masy ciała, szczególnie gdy był stosowany łącznie z klozapiną czy olanzapiną. Na ogół przyjmuje się jednak, że przyrost masy ciała przy zastosowaniu diwalproinianu sodu jest umiarkowany (Bowden i wsp., 1994; Alan i wsp., 1999; Vanina i wsp., 2002).

W leczeniu manii (hipomanii) w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej powszechnie były i nadal – choć rzadziej, są stosowane klasyczne LPP. Niekiedy zachodziła konieczność potencjalizacji ich działania właśnie przy pomocy pochodnych kwasu walproinowego. Nasilone objawy niepożądane, szczególnie indukowanie depresji przy dłuższym stosowaniu LPP i późne dyskinezy wyraźnie ograniczały ich użyteczność (Tohen o wsp., 1998).

Korzystny efekt w leczeniu manii uzyskuje się obecnie przy zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji. Olanzapina, risperidon, kwetiapina, amisulpryd, czy pierwsza z leków w tej grupie klozapina są stosowane zasadniczo w ostrym epizodzie. Mimo że nadają się też do terapii długoterminowej, problem objawów niepożądanych ogranicza ich stosowanie (Tohen i wsp., 1999; Regal i wsp., 1998; Ghaemi i wsp., 1999).

6.3. LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE II GENERACJI STOSOWANE W SCHIZOFRENII I RYZYKO ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Leki przeciwpsychotyczne stanowią niejednorodną grupę neuroleptyków, które są powszechnie stosowane w leczeniu schizofrenii, choroby afektywnej, w zaburzeniach dementywnych z pobudzeniem, delirium i w wielu innych psychotycznych i niepsychotycznych stanach. Ze względu na wysoki potencjał neurologicznych efektów ubocznych i prolaktynemię neuroleptyki określane jako „konwencjonalne" albo „klasyczne" jak chlorpromazyna, tiorydazyna, haloperidol, flufenazyna, pimozyd po 1990 roku miały coraz bardziej ograniczone zastosowanie. Stosowanie klasycznych LPP od dawna było obarczone ryzykiem upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycą. Przy znaczącym ujawnianiu się objawów pozapiramidowych leki te zaczęto uznawać za mało optymalne, zwłaszcza w zakresie tolerancji i zbyt ryzykowne z uwagi na profil działań niepożądanych. Mimo tych jednak niekorzystnych cech są jeszcze nadal stosowane w leczeniu zespołów urojeniowych.

Gdy zastanawiano się nad przyczynami wzrostu masy ciała, już w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia neuroleptykami zaobserwowano wzmożony apetyt. Również objawy dyslipidemii (hipercholesterolemii i hipertriglicerdemii), jakie pojawiają się już na samym początku leczenia neuroleptykami, w miarę szybko można korygować lekami. Zaobserwowano,

że nie w każdym przypadku, rozwiniętego, poneuroleptycznego zespołu metabolicznego musi dojść do przyrostu masy ciała i otyłości brzusznej (Newcomer, 2005).

Za przeciwpsychotyczny efekt działania neuroleptyków, ale i za niepożądane objawy ZM odpowiadają teorie receptorowe, z których te zasadnicze polegają na:

- antagonizmie wobec receptorów dopaminergicznych D2,
- antagonizmie wobec receptorów histaminowych H1,
- antagonizmie wobec receptorów serotoninergicznych 5HT2C,
- antagonizmie wobec receptorow muskarynowych M3 (efekt cholinolityczny).

LPIIG są blokerami receptorów D2, ale ich efekt działania dotyczy również nie do końca zbadanych mechanizmów częściowego agonizmu wobec receptorów i autoreceptorów dopaminowych, receptorów NMDA, antagonizmu wobec receptorów 5HT3, receptorów sigma i innych. To hamowanie wszystkich szlaków neuroprzekaźnikowych wiąże się ze wzrostem masy ciała.

Profile działań niepożądanych LPPIIG przedstawia tabela 6.2.

U osób chorujących na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową często obserwuje się insulinooporność, nadmierny przyrost masy ciała, otyłość brzuszną, nietolerancję glukozy, cukrzycę typu 2, hiperlipidemię i zakrzepicę żylną. Znaczna część z tych pacjentów ujawnia objawy zespołu metabolicznego. Odpowiedzialnymi za jego powstanie są zarówno geny, czynniki wynikające ze stylu życia (palenie tytoniu, niezdrowe nawyki żywieniowe, braku aktywności fizycznej) oraz przyjmowanie LPIIG, a nie wykluczone, że również leków normotymicznych. Chociaż niekorzystny wpływ LPIIG na przyrost masy ciała i zaburzenie metaboliczne został opisany już w latach 60., to wprowadzenie do praktyki stosowania w latach 90. leków II generacji spowodowało, że zaczęto badać efekty psychotropowe tych leków, ich wpływ na masę ciała, na układ krzepnięcia, na metabolizm węglowodanów i lipidów, prawdopodobny mechanizm wyzwalania przez LPIIG zaburzeń metabolicznych, zapobieganie i leczenie polekowego efektu metabolicznego.

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz porównujących kryteria ZM, LPPIIG podzielono na trzy grupy:

I. Amisulpryd, aripiprazol, ziprasidon – leki, które nie pogarszają parametrów lipidowych, ryzyka wystąpienia po rozpoczęciu leczenia cukrzycy i wzrostu masy ciała,

II. Kwetiapina, risperidon, sertindol – leki o niejednoznacznym ryzyku powodowania dyslipidemii, możliwości wystąpienia cukrzycy i przyrostu masy ciała,

III. Klozapina, olanzapina – leki o wyraźnie niekorzystnym wpływie na profil lipidowy, ryzyko zachorowania na cukrzycę i wzrost masy ciała.

Klozapina jest pierwszym atypowym LPP. Ma unikalny profil receptorowy – niewielkie powinowactwo do receptorów D1 i D2, duże do receptorów D4, 5HT2, 5HT3, alfa 1 i alfa 2 adrenergicznych, acetylocholinowych M1 i histaminowych H1. Ma unikalny profil działań niepożądanych w sensie niskiego ryzyka objawów pozapiramidowych i późnych dyskinez, nie podwyższa poziomu prolaktyny, częściej może wywoływać drgawki lub dyslipidemię.

Sulpiryd jest pierwszym lekiem o korzystnym wpływie na objawy negatywne. W zależności od dawki działa selektywnie wobec receptorów dopaminowych, presynaptycznych D4 i postsynaptycznych D2. W małych dawkach hamuje uwalnianie dopaminy, poprzez powinowactwo do receptorów D4. Zagrożenie ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych jest nieznaczne. Wyraźnie podwyższa stężenie prolaktyny w surowicy.

Amisulpryd – o podobnych charakterze jak sulpiryd, selektywnie blokuje presynaptyczne receptory dopaminowe, co prowadzi do zwiększenia przekaźnictwa dopaminergicznego w korze przedczołowej (wpływa na objawy negatywne). W większych dawkach blokuje postsynaptyczne receptory dopaminowe. Wywołuje niewielką sedację, antycholinergiczne

Tabela 6.2. Profile działań niepożądanych LPPIIG

Objawy	Kloz	Ola	Risp	Kwe	Zip	Ari	Ami
EPSE	0	+	++	+/-	+	+/-	+/-
Dysfunkcje seksualne	+	+/-	+	0	+/-	+/-	+/-
Wydłużenie QTc	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-
Wzrost masy ciała	+++	+++	+	+	+/-	+/-	+/-
Cukrzyca	++	++	+/-	+/-	+/-	+/-	0
Lipidy	+++	+++	+/-	+/u	0	0	0

objawy niepożądane i hipotonię ortostatyczną. Wyraźnie podwyższa stężenie prolaktyny w surowicy.

Risperidon – skuteczny w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych, silny antagonista 5HT2 i D3. Blokuje receptory alfa 1. Ma działanie hipotensyjne, może powodować hiperprolaktynemię. W dawkach powyżej 8 mg ujawniają się objawy pozapiramidowe.

Sertindol – silnie blokuje receptory alfa 2, powoduje niskie ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, ale może powodować wydłużanie odstępu QTc (konieczne wykonanie EKG przed włączeniem leku). Konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki.

Olanzapina – antagonista receptorów 5 HT2 i D2. Powoduje wysokie ryzyko wzrostu masy ciała i sedacji. Może powodować hipotonię ortostatyczną, minimalnie wpływa na stężenie prolaktyny w surowicy, rzadziej wywołuje dysfunkcje seksualne. Może wpływać na profil lipidowy.

Kwetiapina – ma niskie powinowactwo do receptorów D1, D2 i 5HT i umiarkowane do receptorów alfa 1 i alfa 2 adrenergicznych. Nie podwyższa stężeń prolaktyny. Umiarkowane ryzyko wzrostu masy ciała.

Zotepina – jest antagonistą receptorów: 5HT2a; 5HT2c, D1, D2, D3, D4 (Taylor i wsp., 2005). Ze względu na profil działania receptorowego może wywoływać hipotonię ortostatyczną oraz podwyższać stężenie prolaktyny w surowicy, a także zwiększać ryzyko napadów drgawkowych.

Tabela 6.3. Przyrost wagi przy leczeniu LPIIG

Atypowe leki przeciwpsychotyczne i przyrost wagi		
Duże ryzyko przyrostu wagi	**Średnie ryzyko przyrostu wagi**	**Małe ryzyko przyrostu wagi**
Klozapina	Risperidon	Ziprasidon
Olanzapina	Kwetiapina	Aripiprazol

Na podstawie wielu badań klinicznych próbowano ocenić przyrost masy ciała w czasie długotrwałego leczenia LPIIG, biorąc pod uwagę również korzyści, jakie wynikają ze stosowania różnych leków. Okazało się, że stosowanie aripiprazolu i ziprasidonu w ciągu 52 tygodni leczenia związane jest ze zwiększeniem masy ciała o ok. 1 kg, a stosowanie w tym samym okresie risperidonu średnio zwiększało masę ciała od 2 do 3 kg. Podobne badania, ale przeprowadzone w ciągu roku stosowania kwetiapiny wykazały wzrost masy ciała o 3, 6 kg, a olanzapiny o 6 kg przy dawce leku w przedziale od 2,5 do 17,5 mg/dobę. Gdy jednak dawka ta była ograniczona do przedziału od 12, 5 do 17, 5 mg/dobę to przyrost masy ciała był w granicach 10 kg (Newcomer i wsp., 2005, 2006).

Aktualnie przeprowadzono już kilkadziesiąt dużych retrospektywnych analiz dotyczących ryzyka hiperglikemii podczas stosowania LPP. Większość, choć nie wszystkie z tych badań, wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hiperglikemii oraz ryzyko przyrostu masy ciała.

W populacji osób nie leczonych psychiatrycznie pomiar tkanki tłuszczowej jest głównym wskaźnikiem wrażliwości na insulinę i im ta wrażliwość mniejsza tym przyrost tkanki tłuszczowej jest większy.

W 6 tygodniowych randomizowanych badaniach porównujących leczenie olanzapiną i ziprasidonem nie stwierdzono istotnych różnic w ich przeciwpsychotycznym działaniu. Różnice dotyczyły przyrostu wagi w granicach 2 kg, tkanki tłuszczowej i w BMI. To samo 6 tygodniowe badanie wykazało zmiany w stężeniu lipidów w grupie leczonych olanzapiną, wzrost badanego na czczo całkowitego cholesterolu, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), triglicerydów. Szczególnie parametr stężenia triglicerydów jest związany z wrażliwością na insulinę.

Znamienny wzrost poziomu insuliny na czczo przy leczeniu olanzapiną sugeruje rozwój oporności na insulinę. Mimo to jednak stężenia glukozy w osoczu nie zmieniły się i hiperinsulinemia wyrównawcza była wystarczająca do utrzymania kontroli poziomu glukozy w osoczu.

Długoterminowe randomizowane analizy leczenia przy użyciu olanzapiny, aripiprazolu lub placebo przekładały się na konkretne wnioski FDA, by producenci LPIIG obliczali częstość występowania lub nasilenia się zespołu metabolicznego w trakcie leczenia. Już teraz można zaobserwować znaczne różnice w częstości występowania lub nasilenia ZM, związane z większym ryzykiem przyrostu masy ciała w trakcie leczenia klozapiną lub olanzapiną w porównaniu do innych leków.

O ile osiągnięto konsensus w kwestii zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy i dyslipidemii, związanej z leczeniem klozapiną i olanzapiną, to doniesienia odnośnie takiego ryzyka w przypadku risperidonu i kwetiapiny są sprzeczne. Również mimo małego doświadczenia w odniesieniu do najnowszych leków z tej grupy nie stwierdzono takiego ryzyka w stosunku do aripiprazolu i ziprasidonu (Newcomer, 2006; Farwell i wsp., 2004; Stroup i wsp., 2006; McEvoy i wsp., 2006).

W opublikowanych ostatnio badaniach na populacji duńskiej, dotyczących chorych leczonych przeciwpsychotycznie w latach 1996-2005, ryzyko wystąpienia u nich cukrzycy wynosiło 1,53 gdy otrzymywali klasyczne leki przeciwpsychotyczne i było większe niż przy leczeniu LPIIG (ryzyko 1,32). Wśród tych ostatnich, ryzyko wystąpienia cukrzycy było większe w przypadku leczenia olanzapiną, risperidonem czy

klozapiną, mniejsze w przypadku leczenia ziprasidonem lub sertindolem, niewielkie przy leczeniu amisulprydem, kwetiapiną czy aripiprazolem. Ryzyko wystąpienia cukrzycy zwiększało się, gdy pacjenci brali większe dawki leków (określono to jako „realizacja większej liczby recept") oraz stosowano u nich leczenie kilkoma lekami przeciwpsychotycznymi (Kessing i wsp., 2010). Badania te dowodzą, że konieczna jest ocena ryzyka zaburzeń metabolicznych w bardzo dużych grupach badanych leczonych przeciwpsychotycznie, aby móc ocenić właściwą skalę zjawiska, jakim jest ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u chorych z zaburzeniami psychicznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. De Hert M, Hanssens L, Wampers M. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. Schizophr Bull 2007; 33: 560–560.
2. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic Syndrome in people with schizophrenia: a review. World Psychiatry 2009; 8: 15-20.
3. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 596-601.
4. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. Schizophrenia Res 2006; 83: 87-93.
5. Correll CU. Frederickson AM. Kane JM. Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophrenia Research 2007; 89 (1-3): 91-100.
6. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1493-1500.
7. Meltzer H.Y., Fang V.S. The Effect of Neuroleptics on Serum Prolactin in Schizophrenic Patients. Arch Gen Psychiatry 1976; 33 (3): 279-286.
8. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D et al. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. J Clin Psychiatry 2001; 62: 347-349.
9. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? Ann Clin Psychiatry 2007; 19: 257-264.
10. Goethe JW, Szarek BL, Caley CF. Metabolic syndrome and depression: a review. Depression. Mind and Body 2008; 3 (4): 138-149.
11. Sussman N, Ginsberg DL. Weight gain associated with SSRIs. Primary Psychiatry 1998; 5: 28-37.
12. Horland Health Study. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1974-1982.
13. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al for the Depakote Mania Study Group. Efficacy of divalproex versus lithium, placebo in the treatment of mania. JAMA 1994; 271: 918-924.
14. Alan C, Swann, Charles L, Bowden, Joseph R, Calabrese, Steven C. Dilsaver, and David D. Morris. Differential Effect of Number of Previous Episodes of Affective Disorder on Response to Lithium or Divalproex in Acute Mania. Am J Psychiatry 1999; 156: 1264-1266.
15. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, Siddiqui A, Munshi F, Lippmann S. Body weight changes associated with psychopharmacology. Psychiatric Services 2002; 53: 842–847.
16. Tohen M,. Zarate C A. Antipsychotic agents and bipolar disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59 (suppl. 1): 38-48.
17. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. American Journal of Psychiatry 1998; 156: 702 -709.
18. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double blind randomized controlled trial. Clinical Neuropharmacology 1998; 21: 176-180.
19. Ghaemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. Ann Clin Psychiatry 1999; 11: 137-140.
20. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005 , 19 Suppl 1: 1-93.
21. Taylor D, Paton C, Krewin R. :Przewodnik psychofarmakoterapii.Via Medica 2005; Gdańsk.
22. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006; 51: 480-491.
23. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; 67 (suppl 9): 25-30; discussion 36-42.
24. Farwell WR, Stump TE,Wang J,Tafesse E, L'Italien G, Tierney WM. Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone. J Gen Intern Med 2004; 19: 1200-1205.
25. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following iscontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006; 163: 611-622.
26. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163: 600-610.
27. Kessing, LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. Br J Psychiatry 2010; 197: 266-271.