



FARMAKOLOGICZNE STRATEGIE REDUKCJI POWIKŁAŃ METABOLICZNYCH WYWOŁANYCH PRZEZ LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE DRUGIEJ GENERACJI U PACJENTÓW ZE SCHIZOFRENIĄ

Pharmacological strategies for reducing metabolic complications induced by second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia



Hanna Weronika Wołodkiewicz, Weronika Caban

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Hanna Weronika Wołodkiewicz –  0009-0000-5166-6855

Weronika Caban –  0009-0002-1530-4392

Streszczenie

Celem pracy jest przegląd najnowszej literatury dotyczącej farmakologicznych metod leczenia powikłań metabolicznych indukowanych przez leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji u pacjentów ze schizofrenią oraz porównanie ich skuteczności. Analizie poddano dane pochodzące z metaanaliz, badań randomizowanych, kohortowych oraz przeglądów systematycznych, koncentrujące się na stosowaniu metforminy, topiramatu, agonistów GLP-1, inhibitorów SGLT2, antagonistów receptorów opioidowych, bupropionu oraz aripiprazolu. Najwięcej dowodów potwierdzających skuteczność dotyczy metforminy, szczególnie u pacjentów po pierwszym epizodzie choroby. Topiramat oraz bupropion również powodują redukcję masy ciała, choć ich stosowanie może wiązać się z działaniami niepożądanymi. Agoniści GLP-1 wpływają korzystnie na masę ciała i parametry metaboliczne, jednak wymagają ciągłej terapii. Inhibitory SGLT2 oraz aripiprazol poprawiają profil metaboliczny, lecz liczba danych klinicznych jest ograniczona. Samidorfan wykazuje skuteczność jedynie w połączeniu z olanzapiną. Farmakologiczne strategie redukcji powikłań metabolicznych wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są obiecujące, lecz wymagają dalszych badań długoterminowych oraz oceny terapii skojarzonej. Personalizacja leczenia i monitorowanie pacjentów pozostają kluczowe dla poprawy bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwpsychotycznej.

Abstract

The aim of this paper was to review the current literature on pharmacological treatments for metabolic complications induced by second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and to compare their efficacy. Data from meta-analyses, randomized studies, cohort studies and systematic reviews were analysed, focusing on the use of metformin, topiramate, GLP-1 agonists, SGLT2 inhibitors, opioid receptor antagonists, bupropion, and aripiprazole. The largest body of evidence for efficacy was found for metformin, especially in patients after the first episode of the disease. Topiramate and bupropion also cause weight loss, although their use may be associated with some adverse effects. GLP-1 agonists have a beneficial effect on body weight and metabolic parameters, but require continuous therapy. SGLT2 inhibitors and aripiprazole improve the metabolic profile, but clinical data remain limited. Samidorfan is effective only in combination with olanzapine. Pharmacological strategies to reduce metabolic complications due to second-generation antipsychotics are promising but require further long-term studies and evaluation of combination therapy. Personalized treatment and close patient monitoring remain crucial to improve the safety and efficacy of antipsychotic therapy.

Słowa kluczowe: schizofrenia; leki przeciwpsychotyczne; metformina, aripiprazol; GLP-1

Keywords: schizophrenia; antipsychotic drugs; metformin; aripiprazole; GLP-1

DOI 10.53301/lw/205115

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.04.2025

Zaakceptowano do druku: 14.05.2025

Opublikowano: 31.03.2026

Autor do korespondencji:

Hanna Weronika Wołodkiewicz

Warszawski Uniwersytet Medyczny

e-mail: hwołodkiewicz@gmail.com

Wstęp

Schizofrenia jest ciężkim, przewlekłym zaburzeniem psychicznym, które często wymaga wieloletniego lub dożywotniego leczenia farmakologicznego. Podstawą terapii są obecnie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (ang. *second-generation antipsychotic*, SGA), które skutecznie łagodzą objawy psychotyczne oraz zmniejszają ryzyko nawrotów choroby. Ich stosowanie wiąże się jednak z istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wśród których szczególne znaczenie kliniczne mają powikłania metaboliczne, takie jak przyrost masy ciała, insulinooporność, dyslipidemia oraz zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 [1, 2]. Powikłania te prowadzą do istotnego wzrostu chorobowości sercowo-naczyniowej w populacji pacjentów ze schizofrenią, która jest nawet dwukrotnie wyższa w porównaniu z populacją ogólną [3], jak również do skrócenia oczekiwanej długości życia [4]. Co więcej, zwiększenie masy ciała indukowane leczeniem wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów oraz może przyczynić się do przerwania terapii [5, 6].

Ryzyko wystąpienia powikłań metabolicznych zależy zarówno od właściwości farmakologicznych stosowanego leku przeciwpsychotycznego, jak i od indywidualnych cech pacjenta. Wśród czynników farmakologicznych szczególnie znaczenie ma profil receptorowy danego preparatu – przede wszystkim powinowactwo do receptorów histaminowych H1, serotonergicznych 5-HT2C oraz dopaminergicznych D2, zaangażowanych w regulację apetytu i metabolizmu energetycznego [7].

Należy podkreślić, że metaboliczne skutki uboczne wywołane lekami przeciwpsychotycznymi różnią się jakościowo od typowej otyłości. Charakteryzuje je bardziej gwałtowny przebieg, większy wpływ na metabolizm glukozy oraz specyficzne zmiany hormonalne i neuroendokrynne indukowane przez te leki [8]. Ponadto, pacjenci ze schizofrenią mogą wykazywać większą podatność na przyrost masy ciała związany z leczeniem przeciwpsychotycznym w porównaniu z osobami z innymi rozpoznaniem psychiatrycznymi [9].

W związku z istotnym ryzykiem klinicznym rekomenduje się regularne monitorowanie parametrów metabolicznych u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, ze szczególnym uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka u pacjentów [10]. W przypadku wystąpienia istotnych metabolicznych działań niepożądanych można rozważyć zmniejszenie dawki lub zamianę leku na preparat obciążony mniejszym ryzykiem metabolicznym, np. aripiprazol, lurasidon czy ziprasidon [9]. Taka strategia terapeutyczna może być korzystna dla części pacjentów [11], choć niesie za sobą ryzyko pogorszenia kontroli objawów psychotycznych i nie zawsze przekłada się na istotne klinicznie zmniejszenie masy ciała [12]. Ważnym elementem profilaktyki i leczenia powikłań metabolicznych jest również wdrażanie nefarmakologicznych interwencji, obejmujących edukację dietetyczną oraz zachęcanie pacjentów do regularnej aktywności fizycznej [8]. Efekty tych działań często mają jednak charakter przejściowy i bywają niewystarczające w przypadku znacznego przyrostu masy ciała [13].

Pomimo dostępności wielu strategii terapeutycznych, optymalne postępowanie w przypadku metabolicznych

skutków ubocznych leków przeciwpsychotycznych pozostaje wyzwaniem klinicznym.

Cel pracy

Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat farmakologicznych metod leczenia powikłań metabolicznych wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oraz porównanie ich skuteczności.

Wyniki

Metformina

Metformina jest lekiem antyhiperglikemicznym hamującym glukoneogenezę oraz syntezę lipidów, w efekcie doprowadzającym do poprawy glikemii oraz spadku stężenia trójglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. Skuteczność metforminy w redukcji apetytu może być związana ze zwiększoną produkcją GLP-1 wpływającego na powstanie poczucia sytości, indukującego wydzielanie insuliny oraz hamowanie wydzielania glukagonu. Wielotorowe działanie metforminy związane jest również ze zmniejszonym wchłanianiem glukozy z przewodu pokarmowego [15]. Mechanizmy te składają się na zmniejszenie insulinooporności, a także promowanie obwodowego metabolizmu glukozy, w konsekwencji prowadzącego do spadku masy ciała [14]. Skuteczność metforminy w redukcji masy ciała u pacjentów stosujących SGA była szeroko badana i potwierdzona w wielu metaanalizach oraz badaniach kohortowych przeprowadzonych na różnych populacjach pacjentów, co utwierdza jej miejsce jako głównego leku adjuwantowego redukującego metaboliczne skutki uboczne leków przeciwpsychotycznych [14]. De Silva i wsp. w metaanalizie 12 randomizowanych, kontrolowanych badań z podwójnie zaślepioną próbą wykazali, że metformina powoduje średni spadek masy ciała o 3,27 kg oraz redukcję BMI o 1,13 kg/m² ($p < 0,001$) w grupie 743 pacjentów. Dodatkowym efektem był spadek wskaźnika insulinooporności (ang. *insulin resistance index*, IRI) średnio o 1,49 ($p < 0,001$). Metformina była skuteczna zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Wykazuje jednak większą skuteczność w pierwszym epizodzie (−5,94 kg) niż u leczonych przewlekle (−2,06 kg) [16]. Występowanie związku między redukcją masy ciała a płcią różni się w zależności od badań (Lee i wsp., Hakami i wsp.), natomiast zaobserwowano częstsze przyjmowanie metforminy w połączeniu z leczeniem przeciwpsychotycznym u kobiet, co może być związane z częściej współwystępującymi wskazaniami do wprowadzenia metforminy, takimi jak zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS), często towarzyszący otyłości. Metformina okazała się również skuteczna u pacjentów przyjmujących klozapinę. Klozapina obniża poziom GLP-1 poprzez interferencję z jego szlakiem w nabłonku jelita cienkiego, dlatego też metformina może być szczególnie skuteczna u pacjentów stosujących ten lek. Siskind i wsp. w metaanalizie obejmującej 487 pacjentów przyjmujących klozapinę wykazali redukcję masy ciała (3,12 kg) oraz BMI (1,18 kg/m²) przy stosowaniu jej wraz z metforminą w stosunku do grupy przyjmującej placebo. Dodatkowo pacjenci odnieśli również korzyść w zakresie poprawy wyników stężenia glukozy na czczo, trójglicerydów oraz obwodu talii, będących

komponentami zespołu metabolicznego [15]. Badania te pokazują, że metformina jest odpowiednim wyborem terapii w celu zmniejszenia masy ciała u pacjentów stosujących SGA, dodatkową korzyść stanowi redukcja objawów zespołu metabolicznego, a więc też zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [16].

Topiramát

Topiramát powoduje zwiększenie poczucia sytości oraz redukcję apetytu. Działa przypuszczalnie poprzez inhibicję anhidrazy węglanowej, dodatkowo redukuje lipogenezę i zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej [17]. Nickel i wsp. przeprowadzili 10-tygodniowe badanie wśród kobiet przyjmujących olanzapinę. W grupie badanej, w której pacjentki przyjmowały topiramát w dawce 250 mg/dobę, redukcja masy ciała wyniosła 4,4 kg, w porównaniu z grupą kontrolną, w której wzrost masy ciała pacjentek wyniósł 1,2 kg. Podobne wyniki otrzymali Afshar i wsp. wśród pacjentów przyjmujących kłozapinę. Zależność redukcji masy ciała od dawki została podkreślona w badaniu przeprowadzonym przez Ko i wsp., w którym pacjenci zostali stratyfikowani do dwóch grup badanych – przyjmujących topiramát 100 mg/dobę lub 200 mg/dobę oraz do grupy kontrolnej. We wszystkich grupach zaobserwowano spadek masy ciała, odpowiednio o 1,68 kg, 5,35 kg oraz 0,3 kg. Pacjenci przyjmujący topiramát w dawce 200 mg/dobę częściej osiągnęli spadek masy ciała o $\geq 5\%$. Najczęstszymi skutkami ubocznymi były parestezje, których częstość występowania zależała od dawki przyjmowanego topiramátu – 60% pacjentów w grupie przyjmującej 200 mg/dobę w stosunku do 25% w grupie przyjmującej 100 mg/dobę. Parestezje wystąpiły również u pacjentów w grupie placebo, jednak ze znacznie niższą częstością, wynoszącą 10%. Wykazano również pogorszenie kontroli objawów schizofrenii u pacjentów w grupach badanych w stosunku do grupy placebo, natomiast efekt ten nie był opisywany w innych badaniach. Z tego względu wybierając ten lek u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji, należy mieć na uwadze potencjalne skutki uboczne, szczególnie przy zastosowaniu wyższych dawek topiramátu, a także monitorować objawy choroby podstawowej. Pomimo tego efekty topiramátu pozostają obiecujące w zakresie kontroli masy ciała [14, 17].

Agoniści receptora GLP-1

GLP-1, hormon inkretynowy wydzielany przez komórki L jelita w odpowiedzi na składniki odżywcze, stymuluje sekrecję insuliny, hamuje glukagon i obniża glikemię. Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1RA) spowalniają opróżnianie żołądka, wydłużając poczucie sytości i redukując apetyt, a ich działanie zależne od glukozy minimalizuje ryzyko hipoglikemii. GLP-1RA są powszechnie stosowane w terapii cukrzycy typu 2, często przyczyniając się również do redukcji masy ciała. Badania w grupie pacjentów przyjmujących SGA także wykazały ten efekt [18, 19]. U pacjentów zaobserwowano średni spadek masy ciała pomiędzy 3 kg a 5,3 kg przy zastosowaniu podskórnego liraglutytu lub eksenatytu. Eksenatyd okazał się szczególnie korzystny u pacjentów leczonych olanzapiną i/lub kłozapiną, u których średni spadek masy ciała wyniósł 5,29 kg; był on znacznie większy niż u pacjentów leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi [18]. Wielo-

płatczyznowe działanie GLP-1RA wyraża się również w pozytywnym wpływie na gospodarkę lipidową, stężenie glukozy na czczo, hemoglobinę glikowaną oraz obwód talii, które stanowią kryteria zespołu metabolicznego i wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe. Jednak po 12 miesiącach od przerywania leczenia pacjenci wracali do wyjściowych parametrów metabolicznych, zachowując jednak częściowy spadek masy ciała przy zastosowaniu liraglutytu [19]. Najczęstszymi skutkami ubocznymi były objawy związane z układem pokarmowym, takie jak nudności, wymioty oraz biegunka – objawy te cechowały się jednak łagodnym nasileniem, a odsetek rezygnacji zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej był podobny. Wykluczono również potencjalny wpływ GLP-1RA na ryzyko zachowań samobójczych. Korzystniejsze dla pacjentów mogłoby być stosowanie semaglutytu, ze względu na rzadsze dawkowanie (raz w tygodniu), jednak jest on dopiero badany w tym wskazaniu [19].

SGLT2

Kolejną grupą leków mogących wpłynąć na masę ciała pacjentów leczonych drugą generacją leków przeciwpsychotycznych są inhibitory SGLT2, działające poprzez zahamowanie reabsorpcji glukozy z cewek proksymalnych nefronu, co w efekcie prowadzi do glukozurii, skutkującej ujemnym bilansem kalorycznym. Głównym wskazaniem do zastosowania tej grupy leków jest cukrzyca typu 2, ze względu na wpływ na zmniejszenie stężenia glukozy we krwi oraz redukcję HbA_{1c}, a dodatkowo niskie ryzyko wystąpienia hipoglikemii. W badaniach klinicznych zastosowanie inhibitorów SGLT2 prowadziło do spadku masy ciała średnio o 1–3 kg. Flozyny wpływają też na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku natriurezy. Leki te wykazują pozytywne działanie również na nerki, redukując ciśnienie śródkłębuszkowe i hiperfiltrację. Ertugliflozyna charakteryzuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo, przy znacznym wpływie na redukcję objawów zespołu metabolicznego, w tym masy ciała. Inhibitory SGLT2 są często stosowane w terapii drugiego rzutu wraz z metforminą, przynosząc dobre efekty w redukcji masy ciała [20]. Natomiast dane kliniczne u pacjentów leczonych kłozapiną lub olanzapiną są nadal ograniczone.

Antagoniści receptora opioidowego

Endogenne opioidy oddziałują na trzy receptory wykazujące wpływ na regulację apetytu, poczucia sytości, wydatku energetycznego oraz ogólne funkcje metaboliczne. Są to receptory mu (MOR), delta (DOR) i kappa (KOR). Ze względu na powyższy wpływ układu opioidowego, antagoniści receptorów opioidowych mogą przeciwdziałać metabolicznym skutkom ubocznym towarzyszącym leczeniu przeciwpsychotycznym. W tym wskazaniu podane badaniom są trzy substancje: naltrekson, samidorfan oraz LY255582. Naltrekson jest stosowany głównie w chorobie alkoholowej oraz zaburzeniach związanych z nadużywaniem opioidów, natomiast w połączeniu z bupropionem jest wskazany do przewlekłego leczenia pacjentów z nadwagą lub otyłością. Badania nad wpływem naltreksonu na redukcję masy ciała przy jednoczesnym zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych są niejednoznaczne zarówno w badaniach przedklinicznych,

jak i klinicznych. Naltrekson w modelach zwierzęcych wykazuje pewien wpływ na redukcję masy ciała, mimo braku wpływu na ilość przyjmowanego pokarmu [21]. W badaniu pilotażowym 24 kobiet z zaburzeniami schizofrenicznymi i schizofrenią wykazano redukcję masy ciała po 8 tygodniach w grupie przyjmującej naltrekson, ale efekt ten dotyczył jedynie kobiet, u których nie występowała dodatkowo cukrzyca typu 2 [22]. W innym badaniu u pacjentów stosujących olanzapinę z tych samych wskazań nie zaobserwowano redukcji masy ciała po 12 tygodniach, jednak wystąpiła redukcja masy tkanki tłuszczowej w grupie przyjmującej naltrekson [23].

Samidorfan jest lekiem stosowanym wraz z olanzapiną, jego skuteczność w redukcji masy ciała występuje jedynie w tym połączeniu i jest związana z łagodzeniem metabolicznych skutków ubocznych olanzapiny. W badaniach przedklinicznych systematycznie redukował metaboliczne skutki uboczne związane ze stosowaniem olanzapiny. Jego działanie głównie wyraża się we wpływie na masę ciała oraz masę tkanki tłuszczowej, a w niektórych badaniach wykazał również zmniejszenie apetytu. Badania kliniczne potwierdziły te wnioski, dodatkowo wykazując zmniejszenie obwodu talii oraz pozytywny wpływ na gospodarkę cholesterolową i metabolizm glukozy. Połączenie samidorfanu i olanzapiny pod nazwą handlową Lybalvi zostało zatwierdzone przez FDA w 2021 roku w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej [21].

LY255582 w badaniach przedklinicznych spowodował redukcję masy tkanki tłuszczowej oraz całkowitej masy ciała, a także zmniejszenie apetytu. Metaboliczne efekty opierają się na poprawie tolerancji glukozy oraz profilu lipidowego, co może mieć związek z modyfikacją metabolizmu węglowodanów. Mimo obiecujących wyników niezbędne są badania potwierdzające skuteczność LY255582 w aspekcie klinicznym. Różnice w działaniu poszczególnych antagonistów receptora opioidowego mogą wynikać z różnic w powinowactwie względem receptorów opioidowych, co przekłada się na różny stopień modulacji apetytu oraz wpływ na profil lipidowy. Dalsze badania porównawcze tych substancji pozwolą na określenie ich skuteczności oraz optymalizację strategii terapeutycznych [21].

Bupropion

Działanie bupropionu opiera się na inhibicji zwrotnego wychwyty noradrenaliny oraz dopaminy, w niewielkim stopniu wpływa on na układ serotonergiczny. Jest to powszechnie stosowany lek przeciwdepresyjny, który znalazł również zastosowanie we wspomaganiu redukcji masy ciała, stosowany samodzielnie lub w połączeniu z naltreksonem. Dodatkowym działaniem, potencjalnie korzystnym u pacjentów psychiatrycznych, jest też wspomaganie pacjentów w zaprzestaniu palenia. W przeprowadzonym badaniu nad skutecznością redukcji masy ciała po zastosowaniu bupropionu wzięło udział 26 pacjentów. W tym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu pacjenci w grupie badanej przyjmowali standardową dawkę bupropionu 150–300 mg/dobę wraz z olanzapiną (10–20 mg/dobę) lub risperidonem (2–4 mg/dobę). Po 8 tygodniach bupropion spowodował znaczną redukcję masy ciała u pacjentów w grupie badanej, przy braku podobnych efektów w grupie przyjmującej place-

bo. Ze względu na dopaminergiczną oraz noradrenergiczną modulację bupropionu oceniono też objawy psycho-tyczne u pacjentów po okresie zastosowanego leczenia, jednak nie wykazano pogorszenia tych objawów w grupie badanej [24].

W prospektywnym badaniu z otwartą próbą bupropion w standardowej dawce włączono u 8 osób przyjmujących olanzapinę przynajmniej przez 26 miesięcy, ze średnim przyrostem masy ciała 13,3 kg. Po 24 tygodniach wykazano średni spadek masy ciała wynoszący 3,4 kg, dodatkowo u pacjentów poprawie uległ profil lipidowy [25]. Bupropion występuje też w połączeniu z naltreksonem, stosowanym także w celu leczenia otyłości w populacji ogólnej. Doniesienia dotyczące skuteczności w obniżaniu masy ciała w populacji psychiatrycznej stosującej SGA są niejednoznaczne. Badanie przeprowadzone przez Tham i wsp. wykazało znaczną redukcję masy ciała, na poziomie 10,9% ($p < 0,001$), w stosunku do wyjściowej masy ciała pacjentów, a także zmniejszenie obwodu talii po 52 tygodniach stosowania. Z drugiej strony w innych badaniach nie zdołano powtórzyć tego efektu [26]. Pomimo że w powyżej przytoczonych badaniach nie wykazano istotnych skutków ubocznych związanych z leczeniem bupropionem, istnieją doniesienia o wystąpieniu napadu padaczkowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie olanzapinę oraz bupropion. Oba te leki wiążą się z obniżeniem progu drgawkowego, przy czym dla olanzapiny średnie ryzyko wywołania napadu padaczkowego wynosi 10% po 3,8 latach leczenia. Dla bupropionu natomiast ryzyko to jest zdecydowanie niższe, wynoszące około 0,4% przy zastosowaniu standardowych dawek terapeutycznych. Nie ma wystarczających danych dotyczących kumulatywnego ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego przy jednoczesnym zastosowaniu obu leków. Jednak należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z historią takich napadów oraz współwystępującymi czynnikami ryzyka lub rozważyć wybór innego leku redukującego masę ciała. Wyniki badań nad bupropionem są obiecujące, jednak nadal wskazane są dalsze badania z udziałem większej liczby pacjentów oraz, mające na celu ocenę ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego [27].

Arypiprazol

Arypiprazol jest częściowym agonistą receptora dopaminowego D₂ i serotoninowego 5-HT_{1A} oraz antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Należy do grupy SGA i nie jest powiązany ze wzrostem masy ciała, a może nawet powodować jej redukcję. W jednym z badań dodanie aripiprazolu do leczenia kłozapiną skutkowało spadkiem masy ciała średnio o 5,1 kg po 34 tygodniach terapii. Podobny efekt uzyskano u pacjentów, których głównym lekiem przeciwpsychotycznym była olanzapina. U niektórych pacjentów występowały ciężkie skutki uboczne w postaci tachykardii zatokowej, pogorszenia objawów psychotycznych oraz wystąpienia halucynacji słuchowych. Działania te obserwowano szczególnie często u pacjentów przyjmujących połączenie aripiprazolu oraz kłozapiny. Są one wynikiem nasilenia przekąźnictwa dopaminergicznego oraz nadmiernej aktywacji układu współczulnego poprzez agonizm aripiprazolu w stosunku do receptorów D₂ i 5-HT_{1A} w połączeniu z antagonizującym działaniem na receptory 5-HT_{2A/2C}. U tych pacjentów dodatkowo częściej obserwowano nudności,

wzmógł niepokój oraz ataksja. Pomimo tych skutków ubocznych wyniki Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) były podobne zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej [28]. Oprócz wpływu na masę ciała, aripiprazol powoduje również poprawę profilu lipidowego u pacjentów, co w efekcie prowadzi do istotnych korzystnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz trójglicerydów. Połączenie aripiprazolu i olanzapiny lub kłozapiny poprawia profil metaboliczny oraz redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów [29]. W metaanalizie analizującej 55 randomizowanych badań z próbą kontrolną, obejmującej wyniki 4457 pacjentów, wykazano znaczną redukcję masy ciała, wynoszącą średnio 5,08 kg ($p < 0,00001$) oraz wiążący się z tym spadek BMI, przy jednoczesnym braku pogorszenia objawów psychiatrycznych. Jednak autorzy podkreślają konieczność potwierdzenia tych wyników w badaniach na podstawie dowodów o wyższej jakości, zarejestrowanych w oficjalnych rejestrach badań klinicznych [30].

Omówienie

Przyrost masy ciała oraz zaburzenia metaboliczne to istotne skutki uboczne zastosowania SGA, które znacząco zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i obniżają jakość życia pacjentów. Przeciwdziałanie zaburzeniom metabolicznym wynikającym z terapii tymi lekami według metaanalizy z 2023 roku [9] powinno polegać w pierwszej kolejności na modyfikacji stylu życia wspomaganej farmakologicznie – przy użyciu metforminy, topiramatu lub bupropionu. Jeśli działania te nie przyniosą oczekiwanego skutku, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. Zaprezentowane w pracy badania analizują skuteczność wymienionych powyżej, jak również innych leków badanych w tym wskazaniu.

Liczne badania, w tym metaanalizy, potwierdziły skuteczność metforminy w ograniczaniu przyrostu masy ciała u pacjentów stosujących SGA, szczególnie u osób we wczesnej fazie choroby. Uzasadnione więc wydaje się włączenie metforminy jako głównej linii terapeutycznej w tej grupie pacjentów, jednak niezbędne są dalsze badania długoterminowe, aby określić trwałość efektów terapii. Może to być szczególnie dobry wybór u pacjentów z cukrzycą, ze względu na wpływ metforminy obniżający insulinooporność, stężenie glukozy i trójglicerydów w surowicy na czczo oraz obwód talii, jednak wymaga to dokładniejszych badań na tej populacji pacjentów.

Topiramat, lek przeciwpadaczkowy, również wykazuje działanie redukujące masę ciała, jednak jego stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak parestezje, ślinotok czy spowolnienie psychoruchowe, szczególnie przy wysokich dawkach. Ze względu na doniesienia o możliwym pogorszeniu kontroli objawów schizofrenii, jego stosowanie wymaga szczególnej ostrożności i dokładnego monitorowania stanu pacjenta.

Inhibitory GLP-1 są skuteczne w obniżaniu masy ciała, a co istotne, mają również korzystny wpływ na objawy zespołu metabolicznego. Przejawia się to poprzez poprawę gospodarki lipidowej, obniżenie stężenia glukozy w surowicy na czczo, obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej i zmniejszenie obwodu talii. Dużym ograniczeniem terapii z użyciem liraglutytu jest konieczność

codziennych iniekcji. Ponadto powrót do wyjściowych parametrów metabolicznych po 12 miesiącach od zakończenia leczenia wskazuje na konieczność jej stałego stosowania w celu utrzymania efektów terapeutycznych. Profil działań niepożądanych tej grupy leków jest związany głównie z układem pokarmowym, a objawy cechują się łagodnym nasileniem.

Dużą zaletą leków z grupy inhibitorów SGLT2 jest redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego i korzystne działanie na nerki. Badania kliniczne potwierdziły ich skuteczność w populacji ogólnej, jednak dostępne dane dotyczące pacjentów przyjmujących kłozapinę lub olanzapinę są ograniczone. Dane wskazują, że warto rozważyć stosowanie tej grupy leków u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Antagoniści receptorów opioidowych wykazują potencjalne działanie przeciwdziałające przyrostowi masy ciała, choć wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne. Samidorfan ma udowodnione działanie jedynie w połączeniu z olanzapiną i w takim skojarzeniu został w 2021 roku zatwierdzony przez FDA. Prowadzone są także badania nad innymi przedstawicielami tej grupy (np. LY255582, będący w fazie badań przedklinicznych), co być może poszerzy opcje terapeutyczne.

Bupropion prowadzi w pewnym stopniu do redukcji masy ciała, szczególnie w połączeniu z naltreksonem. Badania na temat jego skuteczności u pacjentów przyjmujących SGA nie są jednoznaczne. Choć bupropion nie pogarsza kontroli objawów psychiatrycznych, wątpliwości budzi obniżenie progu drgawkowego przy jednoczesnym stosowaniu bupropionu i olanzapiny.

Na szczególną uwagę zasługuje aripiprazol – lek, który w przeciwieństwie do większości innych przedstawicieli SGA nie powoduje przyrostu masy ciała, a w niektórych przypadkach może prowadzić do jej redukcji. Badania wykazały, że dodanie aripiprazolu do leczenia kłozapiną lub olanzapiną może skutkować istotnym spadkiem masy ciała oraz poprawą profilu lipidowego. Aripiprazol może być również rozważany jako samodzielna opcja terapeutyczna.

Z praktycznego punktu widzenia konieczne jest wdrożenie systematycznych strategii monitorowania pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne oraz edukacja lekarzy psychiatrów w zakresie skutków metabolicznych stosowanych leków i możliwości ich minimalizowania. W tym celu potrzebne byłoby sformułowanie jasnych wytycznych i wskazówek dotyczących leczenia tych powikłań. Włączenie farmakologicznych strategii prewencyjnych do standardów leczenia mogłoby przyczynić się do poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów psychiatrycznych, zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, a także ograniczenia ryzyka przerwania przez nich terapii.

Ważnym aspektem jest również rozważenie bilansu korzyści i kosztów farmakologicznego leczenia powikłań neuroleptyków. Zwiększenie liczby przyjmowanych preparatów może przyczynić się do słabszego przestrzegania zaleceń. Kolejne leki mogą powodować wystąpienie innych działań niepożądanych i sprzyjają polipragmazji. Dlatego istotne jest rozpoznanie sytuacji, w których sto-

sowanie leków przeciwpsychotycznych jest konieczne, a powikłania leczenia stają się uporczywe i szkodliwe dla pacjenta.

Zebrane w artykule informacje mają jednak kilka istotnych ograniczeń, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników. Po pierwsze, większość badań ma charakter krótkoterminowy, co utrudnia ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii. Efekty redukcji masy ciała mogą być przemijające, a ich trwałość po zaprzestaniu leczenia pozostaje niepewna. W szczególności brakuje danych dotyczących utrzymania korzystnych efektów metabolicznych po odstawieniu leków takich jak metformina, agonistów GLP-1 czy inhibitorów SGLT2. Po drugie, brakuje analiz oceniających efektywność terapii skojarzonej, np. połączenia metforminy i agonistów GLP-1, co mogłoby potencjalnie zwiększyć skuteczność interwencji. Ponadto różnorodność metodologiczna poszczególnych badań (różne populacje, dawki leków, okresy obserwacji) utrudnia bezpośrednie porównanie wyników. Po trzecie, niejasne pozostają mechanizmy indywidualnej odpowiedzi na leczenie. W badaniach nie zawsze uwzględnia się kluczowe czynniki wpływające na skuteczność terapii, takie jak współwystępujące schorzenia (np. insulinooporność, PCOS) czy wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych. W szczególności metformina wykazuje większą skuteczność u pacjentów po pierwszym epizodzie psychozy, jednak brakuje wyjaśnień dotyczących mechanizmów tego zjawiska. Po czwarte, niektóre z omawianych leków mimo skuteczności wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi. Topiramát, mimo swojej skuteczności w redukcji masy ciała, może prowadzić do spowolnienia psychoruchowego i pogorszenia objawów schizofrenii. Agonistów GLP-1 mogą powodować objawy żołądkowo-jelitowe, a bupropion w połączeniu z olanzapiną niesie ryzyko obniżenia progu drgawkowego. Brak jest również jednoznacznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania niektórych z omawianych leków w terapii długoterminowej u pacjentów psychiatrycznych.

Choć dostępne dane wskazują na skuteczność różnych strategii farmakologicznych w redukcji masy ciała u pacjentów psychiatrycznych, konieczne są dalsze badania długoterminowe oraz porównawcze, które pozwolą na pełniejsze zrozumienie ich efektywności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych interakcji między lekami.

Podsumowując, dostępne opcje farmakologiczne dają możliwość redukcji nadmiernej masy ciała u pacjentów przyjmujących SGA, jednak dowody często są ograniczone i wskazują na krótkoterminowe korzyści. Przyszłe badania powinny koncentrować się na długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie, a także na możliwości personalizacji leczenia w zależności od indywidualnych cech pacjenta.

Piśmiennictwo

- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*, 2011; 8(2): 114–126. doi: 10.1038/nrendo.2011.156. PMID: 22009159
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*, 2009; 24(6): 412–424. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.005
- Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, et al. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics*, 2013; 54(1): 67–73. doi: 10.1016/j.psych.2012.03.001
- Roberts LW, Louie AK, Guerrero APS, et al. Premature mortality among people with mental illness: advocacy in academic psychiatry. *Acad Psychiatry*, 2017 Aug; 41(4): 441–446. doi: 10.1007/s40596-017-0738-9
- Speyer H, Westergaard C, Albert N, et al. Reversibility of antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 577919. doi: 10.3389/fendo.2021.577919
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*, 2004; 66(1): 51–57. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00498-x.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*, 2010; 125(1): 169–179. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010
- Manu P, Dima L, Shulman M, et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand*, 2015; 132(2): 97–108. doi: 10.1111/acps.12445
- Campforts B, Drukker M, Crins J, et al. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. *BJPsych Open*, 2023; 9(1): e18. doi: 10.1192/bjo.2022.619
- Tschoner A, Engl J, Laimer Met al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*, 2007; 61(8): 1356–1370. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01416.x
- Newcomer JW, Weiden PJ, Buchanan RW. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74(11): 1108–1120. doi: 10.4088/JCP.12028ah1
- Siskind D, Gallagher E, Winckel K, et al. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 2021; 47(4): 948–958. doi: 10.1093/schbul/sbaa191
- Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am*, 2018; 102(1): 183–197. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012
- Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, et al. Systematic Review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*, 2012; 8(1): 25–36. doi: 10.2174/157340012798994867
- Siskind DJ, Leung J, Russell AW, et al. Metformin for clozapine associated obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016; 11(6): e0156208. doi: 10.1371/journal.pone.0156208
- de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2016; 16: 341. doi: 10.1186/s12888-016-1049-5.

17. Ellinger LK, Ipema HJ, Stachnik JM. Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann Pharmacother*, 2010; 44(4): 668–679. doi: 10.1345/aph.1M550
18. Menon T, Lee S, Gong XY, et al. A systematic review on the efficacy of GLP-1 receptor agonists in mitigating psychotropic drug-related weight gain. *CNS Spectr*, 2024; 1–7. doi: 10.1017/S1092852924000531
19. Vasiliu O. Therapeutic management of atypical antipsychotic related metabolic dysfunctions using GLP 1 receptor agonists: A systematic review. *Exp Ther Med*, 2023; 26(1): 355. doi: 10.3892/etm.2023.12054
20. Vasiliu O. Impact of SGLT2 inhibitors on metabolic status in patients with psychiatric disorders undergoing treatment with second generation antipsychotics (Review). *Exp Ther Med*, 2023; 25(3): 125. doi: 10.3892/etm.2023.11824
21. McIntyre RS, Citrome L, Cummings H, et al. Opioid antagonism mitigates antipsychotic-associated weight gain: focus on olanzapine. *CNS Spectr*, 2023; 28(3): 288–299. doi: 10.1017/S1092852922000116
22. Tek C, Ratliff J, Reutenauer E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept. *J Clin Psychopharmacol*, 2014; 34(5): 608–612. doi: 10.1097/JCP.0000000000000192
23. Taveira TH, Wu WC, Tschibelu E, et al. The effect of naltrexone on body fat mass in olanzapine-treated schizophrenic or schizoaffective patients: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 2014; 28(4): 395–400. doi: 10.1177/0269881113509904
24. Weizman S, Shelef A, Bloemhof Bris E, Stryker R. A double-blind, placebo-controlled trial of bupropion add-on to olanzapine or risperidone in overweight individuals with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2021; 41(6): 629–631. doi: 10.1097/JCP.0000000000001481
25. Gadde KM, Zhang W, Foust MS. Bupropion treatment of olanzapine-associated weight gain: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26(4): 409–413. doi: 10.1097/01.jcp.0000227354.54074.5d
26. Lee K, Abraham S, Cleaver R. A systematic review of licensed weight-loss medications in treating antipsychotic-induced weight gain and obesity in schizophrenia and psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2022; 78: 58–67. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2022.07.006
27. Schmitz A, Botner B, Hund M. Bupropion with clozapine: case reports of seizure after coadministration. *J Pharm Pract*, 2021; 34(3): 497–502. doi: 10.1177/0897190020904280
28. Choi YJ. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*, 2015; 2015: 970730. doi: 10.1155/2015/970730
29. Gupta B, Chee KS, Neo LQ, et al. Effect of aripiprazole as an adjunct to atypical antipsychotics on weight and metabolic profile: a 12-week open-label trial. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2021; 11: 20451253211046765. doi: 10.1177/20451253211046765
30. Zheng W, Zheng YJ, Li XB, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*, 2016; 36(6): 628–636. doi: 10.1097/JCP.0000000000000579