

# PŘÍRŮSTEK HMOTNOSTI, OBEZITA A SCHIZOFRENIE

souborný článek

Libor Ustohal<sup>1,2</sup>  
Ladislav Ustohal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU Brno

<sup>3</sup>Privátní ordinace, Třebíč

## Kontaktní adresa:

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: lustohal@fnbrno.cz

Tento výzkum byl finančně podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) a projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

## SOUHRN

**Ustohal L, Ustohal L. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie**

Přírůstek hmotnosti a obezita u pacientů se schizofrenií jsou velmi časté. Obojí je spjata s rizikem onemocnění kardiovaskulárními chorobami, ale také diabetem mellitem II. typu, dále nonadherencí k farmakologické léčbě, nižší kvalitou života a častějšími rehospitalizacemi v psychiatrických zařízeních. Přírůstek hmotnosti i obezita jsou spjata s medikací antipsychotiky, svoji roli však hrají i jiné faktory, jako genetická predispozice, nezdravý životní styl se zvýšeným příjmem kalorií a jejich sníženým výdejem a dále také socioekonomické faktory.

Zásadní je monitorace přírůstku hmotnosti a dalších metabolických parametrů u pacientů se schizofrenií již od stanovení diagnózy a zahájení antipsychotické léčby. K tomu existují mezinárodní doporučení, která se však často nedodrží. Recentně existují i doporučení postupů, jak přírůstek hmotnosti a obezitu řešit. Způsoby řešení lze dělit na nefarmakologické a farmakologické. První by měly být užity ty nefarmakologické zahrnující edukaci o zdravém životním stylu. Nejsou-li dostatečně účinné, lze použít postupy farmakologické – čili nasazení medikace snižující tělesnou hmotnost. Jako nejefektivnější se jeví metformin (nejvíce důkazů) a topiramát nebo přikombinování aripiprazolu.

**Klíčová slova:** přírůstek hmotnosti, obezita, schizofrenie, antipsychotika.

## SUMMARY

**Ustohal L, Ustohal L. Weight gain, obesity and schizophrenia**

Weight gain and obesity in patients with schizophrenia are very frequent. Both are connected with cardiovascular disorders, but also with diabetes mellitus, non-adherence with pharmacological treatment, lower quality of life, and psychiatric readmissions. Weight gain is connected with adverse effects of antipsychotics, but also genetic vulnerability, unhealthy lifestyle with increased intake of calories and their decreased expenditure, and socioeconomic risk factors.

Proper monitoring of weight gain and other metabolic parameters in patients with schizophrenia from the beginning of their treatment plays a key role. We have international guidelines for this monitoring which are poorly followed. Recently, we got also guidelines of weight gain and obesity management. The interventions can be divided into non-pharmacological and pharmacological ones. Non-pharmacological interventions including education about healthy lifestyle should be used firstly. If not efficient enough, it is possible to use pharmacological interventions – adjunctive medication inducing weight loss. Recent findings suggest that metformin (best evidence), topiramate, and add-on therapy with aripiprazole are the most effective ones.

**Key words:** weight gain, obesity, schizophrenia, antipsychotics.

## ÚVOD

Není pochyb o tom, že schizofrenie je velmi závažná psychická porucha, která často vede k invalidizaci, ale kromě toho též k časté morbiditě somatickými chorobami a vysoké mortalitě. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů se schizofrenií jsou kardiovaskulární (KV) onemocnění (a dále také respirační). Očekávaná doba dožití je u této subpopulace v průměru o 15 až 20 let kratší a tato propast se mezi nemocnými schizofrenií a zbytkem populace v poslední době spíše zvětšuje.<sup>1</sup> Je známo, že významným rizikovým faktorem KV chorob u pacientů se schizofrenií je přírůstek hmotnosti a obezita. Obojí je spjata nejen s vyšším rizikem onemocnění KV chorobami, ale také diabetem mellitem II. typu, dále nonadherencí k farmakologické léčbě, nižší kvalitou života a častějšími rehospitalizacemi v psychiatrických zařízeních.<sup>2</sup>

Za příčinu přírůstku hmotnosti je často považována léčba antipsychotiky II. generace, vysvětlení je však multifaktoriální a zahrnuje premorbidní a léčbu předcházející genetiky danou vulnerabilitu, socioekonomické znevýhodnění a nezdravý životní styl.<sup>2</sup> Navíc abnormální nutriční status a zvýšené riziko obezity byly popsány již před více než půlstoletím.<sup>3,4</sup> Z praktického hlediska je časná detekce přírůstku hmotnosti klíčová, protože se objevuje záhy po stanovení diagnózy a zahájení léčby antipsychotiky.<sup>2</sup>

Problém obezity je v posledních letech závažný i v obecné populaci. Od roku 1980 do roku 2013 se podíl dospělých s nadváhou nebo obeznicí čili s body mass indexem (BMI) větším nebo rovným 25 kg/m<sup>2</sup> celosvětově vzrostl z 29,8 % na 38,0 % u žen a z 28,8 % na 36,9 % u mužů. U dětí a adolescentů došlo ke zvýšení počtu jedinců s nadváhou nebo obezitou o 47,1 %. K nárůstu obezity došlo v rozvinutých i rozvíjejících se zemích.<sup>5</sup> Ve srovnání s obecnou populací mají jedinci s počínající nebo dosud neléčenou schizofrenií (nebo i bipolární afektivní poruchou) významně vyšší riziko mít nadváhu (BMI = 25 až < 30 kg/m<sup>2</sup>), být obézní (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) nebo mít centrální (abdominální) obezitu (obvod pasu > 102 cm u mužů nebo > 88 cm u žen).<sup>2,6,7</sup>

## PŘÍRŮSTEK HMOTNOSTI, OBEZITA A ANTIPSYCHOTIKA

Pérez-Iglesias et al.<sup>8</sup> publikovali studii, ve které tři roky sledovali přírůstek hmotnosti a metabolické abnormality u pacientů léčených pro první epizodu psychózy. Pacienti (N = 170) byli randomizováni do větví léčených haloperidolem (32 %), olanzapinem (32 %) a risperidonem (36 %), přičemž terapie byla po šesti týdnech měněna na základě klinické odpovědi a tolerance. V průběhu tří let došlo u pacientů k průměrnému nárůstu hmotnosti o 12,1 kg (SD = 10,7). Nejvíce hmotnost rostla v prvním roce (85 % z celkového průměrného nárůstu). Z krátkodobého hlediska byly s nárůstem hmotnosti spojeny tyto faktory: nižší BMI na počátku studie, mužské pohlaví a léčba olanzapinem. Z dlouhodobého hlediska to ale byl funkční status a klinická odpověď na terapii (negativní příznaky byly spojeny s vyšším nárůstem hmotnosti, naproti tomu pozitivní s nižším).<sup>8</sup>

Antipsychotická medikace samozřejmě hraje v přírůstku hmotnosti svoji roli. Je známo, že jednotlivá antipsychotika mají různý potenciál způsobit nárůst hmotnosti. Z antipsychotik I. generace k tomu mají vyšší potenciál nízkopotentní antipsychotika, jako chlorpromazin a thioridazin. Z antipsychotik II. generace mají nejvyšší potenciál působit přírůstek hmotnosti klozapin a olanzapin; střední potenciál iloperidon, quetiapin, risperidon, paliperidon, sertindol a zotepin; nejnižší potenciál pak mají amisulprid, aripiprazol, asenapin, lurasidon a ziprasidon.<sup>2,9,10</sup>

V post hoc analýze 4626 pacientů se schizofrenií, kteří dokončili tříleté naturalistické sledování léčby monoterapií antipsychotikem (klozapinem, olanzapinem, risperidonem, amisulpridem nebo antipsychotikem I. generace), byl nejvyšší přírůstek při užívání olanzapinu (4,2 kg), nejnižší u amisulpridu (1,8 kg); přírůstek hmotnosti byl nejvyšší během prvních šesti měsíců.<sup>11</sup> Všechna antipsychotika jsou asociována s přírůstkem hmotnosti u pacientů, kteří je dosud neužívali, nebo u těch s první epizodou schizofrenie.<sup>2,12</sup> Například ve dvanáctitýdenní studii u pacientů s první epizodou schizofrenie léčených amisulpridem, ziprasidonem nebo nízkými dávkami haloperidolu (čili antipsychotiky s nízkým potenciálem ke zvyšování hmotnosti) došlo k významnému nárůstu hmotnosti, a to o 9,7 kg, 4,8 kg a 6,3 kg respektive.<sup>13</sup>

To potvrzuje i recentní metaanalýza 28 studií u pacientů s první epizodou psychózy, která ukazuje, že oproti placebo vedou antipsychotika k nárůstu hmotnosti o 3,22 kg a 1,4 bodu v BMI krátkodobě (ve studiích, v nichž byla antipsychotika podávána po dobu 12 týdnů nebo kratší) a o 5,30 kg a 1,86 bodu v BMI dlouhodobě (ve studiích, v nichž byla antipsychotika podávána déle než 12 týdnů).<sup>14</sup>

V této souvislosti však je nutné zmínit fakt, že zatímco negativní vliv (zvláště některých) antipsychotik na přírůstek hmotnosti a obecně na metabolismus lze považovat za prokázaný, jejich vliv na celkovou morbiditu a především mortalitu je poněkud méně jasný. Dokonce dle výsledků dvou velkých finských studií se zdá, že léčba antipsychotiky snižuje mortalitu u pacientů se schizofrenií z jakékoli příčiny. Jedním z vysvětlení je, že tito pacienti jsou lépe sledováni a léčeni i somaticky. Nebude to však asi jediné a plně dostačující vysvětlení – ve skupině léčených vykazovali nejnižší mortalitu ti, kdo užívali klozapin. Ten je ze všech antipsychotik neúčinnější, proto bývá rezervován pro rezistentní pacienty. A právě účinnost léčby schizofrenie se jeví jako zásadní faktor ve snížení mortality z jakékoli příčiny.<sup>15,16</sup> Tento názor potvrzuje i studie Světové zdravotnické organizace z roku 2011 prokazující, že u pacientů s přetrvávajícími psychotickými příznaky je vyšší prevalence diabetu mellitu.<sup>17</sup>

## ETIOPATOGENEZE OBEZITY U PACIENTŮ SE SCHIZOFRENIÍ

Nárůst subpopulace lidí s nadváhou či obezitou je způsoben změnami ve složení stravy, zvýšeným příjmem kalorií a modifikací střevního mikrobiomu.<sup>5</sup> Nejjednodušší vysvětlení spočívá v dlouhodobém nepoměru mezi výdejem a příjmem kalorií.<sup>18</sup> Přijímaná strava aktivuje

enteroendokrinní buňky vylučující hormony (glukagon-like peptid 1 – GLP-1, peptid YY), které ovlivňují nervus vagus a mozkový kmen. Integrace signálů z periferie je prováděna v nucleus arcuatus hypotalamu, který obsahuje anorexigenní proopiomelanokortin (POMC) a orexigenní neuropeptid Y. Z hormonů vylučovaných ve střevě má orexigenní efekt ghrelin, anorexigenní GLP-1. Důležité jsou dále dva adipokiny – leptin, který suprimuje vylučování inzulinu, a adiponektin, který zvyšuje citlivost periferních tkání na inzulin.<sup>18,2</sup> Je prokázáno, že pacienti se schizofrenií konzumují nezdravou stravu s vysokým podílem nasycených tuků a nízkým množstvím ovoce a vlákniny.<sup>19</sup> Dále se ukazuje, že mají vyšší příjem kalorií a proteinů na kg váhy bez ohledu na BMI.<sup>20</sup> Byla prokázána negativní korelace mezi hmotností pacientů před léčbou a hladinami leptinu a mezi mírou přírůstku hmotnosti během 3–6 měsíců léčby olanzapinem.<sup>21</sup> Také se dle současných poznatků jeví, že olanzapin narušuje kontrolu chuti k jídlu mediovanou hypotalamem.<sup>22</sup> Histaminergní neurotransmise je rovněž zapojena v energetické homeostáze a zdá se relevantní pro antipsychotiky navozený přírůstek hmotnosti (pomocí H1R antagonismu).<sup>2,23</sup> Také antagonismus na serotoninových receptorech (konkrétně 5-HT2C antagonismus) hraje roli v antipsychotiky navozeném přírůstku hmotnosti.<sup>2,13,24</sup> Za zmínku rovněž stojí, že inzulinová rezistence a abdominální obezita jsou spojeny s prozánětlivým stavem a endoteliální dysfunkcí.<sup>25</sup>

Ne všichni pacienti se schizofrenií (ani léčení klozapinem a olanzapinem) významně přiberou. Studie ukazují, že v přírůstku hmotnosti navozeném antipsychotiky hrají roli některé geny včetně těch ovlivňujících alfa-adrenergní transmissi, aktivitu receptoru pro leptin, genu pro melanocortin 4 receptor a genů ovlivňujících aktivitu kanabino-

idních receptorů.<sup>2,24,26</sup> Byla prokázána asociace přírůstku hmotnosti navozeného olanzapinem a klozapinem u jedinců s funkčním polymorfismem genu pro neuropeptid Y, zájmu se těší rovněž varianty genů kontrolujících aktivitu D2 receptoru a 5-HT2C, dále je zkoumán polymorfismus „clock“ genu NR3C1 a také gen pro TNF- $\alpha$  (byť v posledním případě jsou výsledky poněkud rozporuplné).<sup>2,27–33</sup>

V neposlední řadě hrají roli i psychosociální faktory, jako je omezená možnost výběru potravin a snížený výdej energie; rovněž sociální izolace, život bez partnera a nezaměstnanost vedou ke snížení zájmu o fyzické aktivity. Další negativní roli může hrát stigma a diskriminace, nízký socioekonomický status, deficit kognitivních funkcí, reziduální psychotické příznaky a abúzus psychoaktivních látek, které negativně ovlivňují schopnost učit se novému chování a těžit (zejména) z nefarmakologických intervencí sloužících ke snížení hmotnosti.<sup>2,34</sup>

## DOPORUČENÍ STRAN MONITOROVÁNÍ PŘÍRŮSTKU HMOTNOSTI A DALŠÍCH METABOLICKÝCH ABNORMIT U PACIENTŮ SE SCHIZOFRENIÍ

V roce 2009 byla Evropskou psychiatrickou asociací (EPA) s podporou Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) a Evropskou kardiologickou společností (ESC) vydána doporučení ke screeningu a monitorování metabolických konsekvencí psychózy a antipsychotické léčby (tab. 1). Jejich cílem je redukovat modifikovatelné faktory

Tab. 1. Doporučení Evropské psychiatrické asociace s podporou Evropské asociace pro studium diabetu a Evropské kardiologické společnosti (EPA/EASD/ESC)

	Baseline	Nasa- zení antipsy- chotika	1. týd.	2. týd.	3. týd.	4. týd.	5. týd.	6. týd.	12. týd.	6. měs.	9. měs.	1 rok
Hmotnost	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Výška	X											
BMI (body mass index)	X	X										X
Obvod pasu	X	X										
Glykémie	X	X						X	X			X
Celkový cholesterol	X	X						X	X			X
Triglyceridy	X	X						X	X			X
LDL-cholesterol	X	X						X	X			X
HDL-cholesterol	X	X						X	X			X
Glykovaný hemoglobin (HbA1c)	X	X							X	X	X	
Tlak krve	X	X										X
Srdeční frekvence	X											
Poslech hrudníku	X											
Puls	X											
EKG	X											
Další (jakékoli lékařské vyšetření, je-li indikováno)	X											X

asociované s rizikem kardiometabolických poruch u pacientů se schizofrenií.<sup>35</sup> Je ale faktem, že tato doporučení nejsou v klinické praxi příliš dodržována. To např. Ventriglio et al.<sup>10</sup> hodnotí jako nešťastné, protože se zdá, že jejich dodržování zlepšuje metabolické parametry pacientů se schizofrenií nebo bipolární afektivní poruchou.

Vyšetření v době stanovení diagnózy schizofrenie by mělo obsahovat anamnézu předchozích KV poruch, diabetu a dalších souvisejících onemocnění, rodinné anamnézy předčasných KV poruch, diabetu a souvisejících onemocnění; dále zjištění případného kuřáctví u pacienta, jeho výběru stravy, fyzické aktivity; zjištění hmotnosti a výšky k vypočítání BMI a změření obvodu pasu; stanovení glykémie nalačno, lipidů nalačno (celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL a HDL cholesterolu), krevního tlaku (měřeného dvakrát a zprůměrovaného), tepové frekvence, poslechu srdce a plic, pulsu na dolních končetinách a elektrokardiogramu (EKG). Pokud jsou metabolické parametry v normě u pacienta na antipsychotické medikaci více než 12 měsíců, je doporučeno opakovat popsané vyšetření jednou ročně. Pokud jsou hodnoty v normálních mezích u drug-naive pacienta, kterému je nasazována medikace, mělo by být monitorování opakováno po šesti týdnech, dvanácti týdnech a ročně (se zvláštním zaměřením na přírůstek hmotnosti během prvních šesti týdnů léčby). V případě přítomnosti jednoho nebo více rizikových faktorů musí být pečlivě vybírána antipsychotická léčba s tím, že je třeba zvažovat účinnost i bezpečnost. A samozřejmě může a měla by být indikována i léčba redukující KV riziko, na čemž by psychiatři měli spolupracovat s praktickými lékaři, popř. specialisty.<sup>10,35</sup>

Další algoritmus monitorace metabolických parametrů a také managementu jejich narušení navrhl v roce 2015 Manu et al.<sup>2</sup> Na počátku doporučuje zjistit tělesnou hmotnost, BMI, obvod pasu, krevní tlak, glykémii a lipidy nalačno a glykovaný hemoglobin. Poté by měla být zahájena léčba antipsychotikem s co nejnižším rizikem nežádoucích účinků a v co nejnižší, avšak stále ještě účinné, dávce. Po čtyřech a po osmi týdnech léčby pak doporučuje posoudit klinickou odpověď a zkontrolovat hmotnost; po dvanácti týdnech zkontrolovat hmotnost a krevní tlak a toto opakovat každé tři měsíce. Po dvanácti týdnech rovněž doporučuje zkontrolovat glykémii a lipidy nalačno, glykovaný hemoglobin a toto pak rovněž opakovat každý rok (pokud se objeví signifikantní přírůstek hmotnosti nebo známky diabetu jako polyurie či polydipsie, tak opakovat častěji). Při kontrolách je třeba posoudit klinický benefit medikace a její metabolická rizika. Pokud převažují rizika, pak je doporučeno ukončit podávání antipsychotika nebo je změnit za méně rizikové. Pokud benefit medikace převažuje, pak je třeba v případě významnějšího přírůstku hmotnosti (o 7 % a více) či metabolických komplikací u pacienta zahájit intervenci ke snížení hmotnosti. Pokud není pacient ke snížení hmotnosti motivován, pak je třeba jej důsledně edukovat a řešit rizikové faktory, popř. jej odeslat ke specialistovi.<sup>2</sup>

## MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ PŘÍRŮSTKU HMOTNOSTI, NADVÁHY A OBEZITY U PACIENTŮ SE SCHIZOFRENIÍ

Možnosti ovlivnění přírůstku hmotnosti, nadváhy a obezity u pacientů se schizofrenií lze dělit na nefarmakologické a farmakologické. Nefarmakologické intervence by měly předcházet farmakologickým. Zahrnují edukaci o zdravém životním stylu, motivaci pacientů k omezení/ukončení kouření, zdravější dietě a pravidelnému cvičení. Zásadní je snížit příjem a zvýšit výdej kalorií (za ideální deficit se považuje 500–759 kcal/den) fyzickou aktivitou; uvádí se limit příjmu kalorií 1500–1800 kcal/d u mužů a 1200–1500 kcal/d u žen.<sup>36</sup> Doporučená fyzická aktivita je 200–300 min/týden, u fyzicky neaktivních pacientů se považuje za vhodné začít chůzí po dobu 30 minut 2–3× týdně.<sup>2,36,37</sup> Metaanalýza 17 studií ukazuje, že nefarmakologické intervence mohou být účinné i u pacientů se schizofrenií (v uvedených studiích došlo k průměrnému snížení hmotnosti o 3,12 kg), byť je třeba konstatovat, že u obézních bez schizofrenie byly tyto intervence ještě účinnější.<sup>38</sup> K farmakologickým intervencím náleží změna z více rizikového antipsychotika na méně rizikové, ovšem za předpokladu, že takováto změna není příliš riskantní. Není-li změna možná, pak lze nasadit farmakum snižující hmotnost. K tomu se zkouší řada látek, přidávaných zvláště k olanzapinu a klozapinu. Jako nejefektivnější se jeví příkombinování aripiprazolu (ke klozapinu), nebo nasazení metforminu (nejvíce důkazů) či topiramátu (důkazů již méně, především z observačních studií); dle některých údajů (být méně přesvědčivých) i antidepresiv reboxetinu (ten aktuálně na našem trhu není) či fluvoxaminu (ten je však nevhodný kombinovat s klozapinem pro riziko závažných farmakokinetických interakcí, které mohou rezultovat ve výrazné zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu); efektivní byl i sibutramin, který však musel být stažen z trhu pro své nežádoucí účinky.<sup>2,39</sup> Selže-li farmakologická intervence, je i pro pacienty se schizofrenií ke zvážení bariatriká operace (být zkušeností s její účinností a bezpečností u této subpopulace je zatím poměrně málo).<sup>40</sup>

Manu et al.<sup>2</sup> ve svých citovaných doporučeních navrhuje intervenovat v případě, že dojde k antipsychotiky indukovanému přírůstku hmotnosti s BMI 25 až < 30 a metabolickými komplikacemi nebo BMI ≥ 30. V takovém případě je třeba prověřit, zda pacient trpí hypertenzí, dyslipidemií či dysglykemií a zjištěné poruchy řešit nebo odeslat k řešení specialistovi. V případě BMI do hodnoty 40 doporučují, aby nefarmakologickou intervencí ke snížení hmotnosti provedl sám psychiatr – konkrétně edukoval pacienta o zdravém životním stylu. V případě BMI nad 40 nebo v případě neúčinnosti intervence psychiatra po třech až šesti měsících pak doporučují odeslat pacienta ke specialistovi, aby mu vytvořil program šitý na míru. Je-li i toto opatření v průběhu šesti měsíců neúčinné (za responsi se považuje snížení hmotnosti o 5 % a více a zlepšení KV rizikových faktorů, jako patologické hodnoty lipidů, glykémie a glykovaného hemoglobinu), pak Manu et al. doporučují zahájení farmakologické intervence, konkrétně podávání metforminu či topiramátu nebo (v případě probíhající léčby klozapinem) příkombinování aripiprazolu.

Selže-li i farmakologická intervence probíhající po dobu tří až šesti měsíců, pak je ke zvážení kombinační terapie, nebo popřípadě i odeslání pacienta k bariatrickému chirurgickému výkonu (zejména v případě závažných komplikací způsobených obezitou).<sup>2</sup>

## ZÁVĚR

Přírůstek hmotnosti, nadváha a obezita jsou častým a závažným problémem u pacientů se schizofrenií. K nárůstu hmotnosti dochází časně po stanovení diagnózy a zahájení léčby, k největšímu přírůstku dojde v průběhu prvního roku od první epizody schizofrenie. Negativní roli v pří-

růstku hmotnosti hrají (zvláště některá) antipsychotika, svůj podíl však mají i jiné faktory (genetická predispozice, zvýšený přísun kalorií, jejich snížený výdej). Nadváha a obezitu (i další metabolické komplikace) je třeba včas identifikovat a řešit. Jako první by měly přijít na řadu nefarmakologické postupy (edukace o správném životním stylu, snížení příjmu kalorií a jejich zvýšeném výdeji fyzickou aktivitou). Neuspějí-li dostatečně nefarmakologické postupy, pak na řadu přicházejí postupy farmakologické – zvažít záměnu rizikovějšího antipsychotika za méně rizikové (není-li to ovšem příliš riskantní z hlediska účinnosti); ke klozapinu lze přikombinovat aripiprazol, jinak je možné nasadit metformin nebo topiramát; v závažných případech lze zvažít i bariatrickou chirurgii.

## LITERATURA

1. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014; 5 (137): 1–11.
2. Manu P, Dima L, Shulman M et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 97–108.
3. Parin P. Abnormal nutritional states in schizophrenia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1953; 72: 231–243.
4. Bruch H. Developmental obesity and schizophrenia. *Psychiatry* 1958; 21: 65–70.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766–781.
6. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 110: 149–155.
7. de Hert M, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011; 10: 138–151.
8. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17 (1): 41–51.
9. Goncalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1–16.
10. Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci* 2015; 9 (297): 1–7.
11. Bushe CJ, Slooff CJ, Haddad PM, Karagianis JL. Weight change from 3-year observational data: findings from the worldwide schizophrenia outpatient health outcomes database. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 749–755.
12. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e94122.
13. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
14. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S et al. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Intervention in Psychiatry* 2015 May 12; e-pub ahead of print.
15. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627.
16. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2013; 150 (1): 274–280.
17. Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D et al. Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (12): 1592–1599.
18. Skolnik NS, Ryan DH. Pathophysiology, epidemiology, and assessment of obesity in adults. *J Fam Pract* 2014; 63: S3–S10.
19. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 197–207.
20. Nunes D, Eskinazi B, Camboim Rockett F, Delgado VB, Schweigert Perry ID. Nutritional status, food intake and cardiovascular disease risk in individuals with schizophrenia in southern Brazil: a case-control study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2014; 7: 72–79.
21. Cortes B, Becker J, Mories Alvarez MT, Marcos AI, Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 127–132.
22. Ehrlich S, Leopold K, Merle JV et al. Trajectories of agouti-related protein and leptin levels during antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 767–772.
23. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 519–526.
24. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011; 17: 97–107.
25. Burghardt KJ, Grove TB, Ellingrod VE. Endothelial nitric oxide synthase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schi-

- zophrenia. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 349–356.
26. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 904–912.
  27. Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 11–17.
  28. Souza RP, Tiwari AK, Chowdhury NI et al. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 462–468.
  29. Houston JP, Kohler J, Bishop JR et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1077–1086.
  30. Moons T, Claes S, Martens GJ et al. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2011; 125: 187–193.
  31. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014; 13: 189–192.
  32. Wang YC, Bai YM, Chen JY et al. Genetic association between TNF- $\alpha$ -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 303–309.
  33. Huang HH, Wang YC, Wu CL et al. TNF- $\alpha$ -308 G>A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment. *Neurosci Lett* 2011; 504: 277–280.
  34. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY et al. A behavioural weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013; 368: 1594–1602.
  35. deHert 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: 412–424.
  36. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102–S138.
  37. Kushner RF, Sur DK. Principles and nonpharmacologic management of obesity in adults. *J Fam Pract* 2014; 63: S15–S20.
  38. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects on non-pharmacologic interventions for antipsychotics associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012; 140: 159–168.
  39. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 389–401.
  40. Shelby SR, Labott S, Stout RA. Bariatric surgery: a viable treatment option for patients with severe mental illness. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11 (6): 1342–1348.

## referáty z literatury

### 1. Hermanowicz S, Hermanowicz N The safety, tolerability and efficacy of pimavanserin in the treatment of psychosis in Parkinson's disease

(Bezpečnost, snášenlivost a účinnost pimavanserinu v léčbě psychózy u Parkinsonovy choroby)  
*Expert Review of Neurotherapeutics* 2016; 16 (6): 625–633.

### 2. Traynor K Pimavanserin approved for Parkinson's-related hallucinations, delusions

(Pimavanserin schválen pro halucinace a bludy spojené s Parkinsonovou chorobou)  
*Am J Health Syst-Pharm* 2016; 73 (12): 853.

Psychóza u Parkinsonovy choroby (PDP-Parkinson's Disease Psychosis) je běžná a často velmi rušivá kompen-

ta této nemoci (PD-Parkinson's Disease). Psychóza u PD sestává z halucinací, hlavně zrakových a bludů, často paranoických. Tyto příznaky mohou být nejvíce obtěžujícími ze všech projevů PD. Současné léčebné metody zahrnují redukci antiparkinsonik, tj. strategii, která může zhoršit motorické problémy (antiparkinsonika jsou předepisována k jejich zmírnění, úlevě). Z dalších metod se jedná o doporučení vybraných antipsychotik, která s sebou nesou potenciál pro obtěžující vedlejší účinky a závažné následky (1).

Pimavanserin byl vyvinut a studován v klinických zkouškách se speciálním zaměřením na PDP. Byl předložen FDA (Food and Drug Administration, americký Úřad pro kontrolu léčiv a potravin) ke schválení pro tento účel. Schválení mu bylo uděleno (2). Můžeme tedy doufat, že důkazy o účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti nastaví pimavanserin jako lék první volby pro léčbu PDP (1).

MUDr. Jaroslav Veselý