

Psychiatr. Pol. 2019; 53(6): 1191–1218

PL ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-5854 (ONLINE)

www.psychiatriapolska.pl

DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/113222>

Redukcja ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: recommendations of the Polish Psychiatric Association

Adam Wichniak¹, Dominika Dudek², Janusz Heitzman³,
Agnieszka Kapłon-Cieślicka⁴, Artur Mamcarz⁵, Jerzy Samochowiec⁶,
Agata Szulc⁷, Przemysław Bieńkowski⁸

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, III Klinika Psychiatryczna

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Klinika Psychiatrii Dorosłych

³ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Sądowej

⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedra i Klinika Kardiologii

⁵ Warszawski Uniwersytet Medyczny, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

⁶ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁷ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Klinika Psychiatryczna

⁸ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

Summary

Patients with schizophrenia are susceptible to physical illnesses, which reduces their life expectancy by an average of 20 years compared with the general population. The most common physical illnesses amongst patients with schizophrenia are metabolic disorders and cardiovascular diseases. The aim of this paper is to present recommendations on metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics, accepted as a position statement of the Polish Psychiatric Association for use in the management of persons suffering from schizophrenia in Poland. A routine assessment of metabolic risk is recommended for the early detection of metabolic disorders and to monitor the safety of the antipsychotic treatment. It includes: medical history, physical examination, laboratory tests. Each patient should undergo this assessment before the initiation of treatment, after 6 and 12 weeks of treatment, and at least once a year thereafter. In men and women suffering from schizophrenia who are over the age of 40 and 50 years, respectively, a cardiovascular risk assessment using

the SCORE charts is also recommended. (1) Antipsychotics with a low potential to cause metabolic disorders should be preferred and administered at the appropriate dose in order to reduce metabolic risk. (2) If other agents found to cause metabolic disorders are used, the treatment should be modified by augmentation or by switching to another antipsychotic with a lower potential to cause metabolic disorders. (3) Consultation by an internal medicine specialist and medical treatment should be recommended. (4) Patients should be assisted in developing healthy eating habits, encouraged to pursue regular physical activity and (5) to quit smoking, drinking alcohol and using psychoactive substances.

Słowa klucze: schizofrenia, zaburzenia metaboliczne, czynniki ryzyka, leki przeciwpsychotyczne, postępowanie, zalecenia

Key words: schizophrenia, metabolic disorders, risk factors, antipsychotics, management, recommendations

Wstęp

Schizofrenia wymaga przewlekłego, wieloletniego leczenia, a w ciągu życia pacjentów obok choroby psychicznej pojawiają się również inne, niekiedy poważne, problemy zdrowotne. Osoby z rozpoznaniem schizofrenii stanowią grupę szczególnie podatną na schorzenia somatyczne. W kilku analizach wykazano, że 35–70% pacjentów ze schizofrenią cierpi jednocześnie na poważną chorobę somatyczną [1]. Jak pokazały wyniki badania PORT (*Patient Outcomes Research Team*), obejmującego grupę 719 osób, u 36% można rozpoznać więcej niż jedną chorobę somatyczną, a u 48% schorzenie jest aktualnie obecne i aktywne [2]. Oczekiwana długość życia u chorych ze schizofrenią jest o 20 lat krótsza w porównaniu z populacją ogólną [3], co jest w znacznej mierze uwarunkowane schorzeniami somatycznymi. W ostatnich dekadach zmienił się profil problemów zdrowotnych pacjentów. O ile dawniej dominowały gruźlica i infekcje przewodu pokarmowego, o tyle od lat 90. XX wieku istotnie dominują choroby układu krążenia, cukrzyca, otyłość oraz zespół metaboliczny [4]. Wśród schorzeń somatycznych pacjentów ze schizofrenią szczególne miejsce zajmują zespół metaboliczny i jego składowe: otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i dyslipidemia [5, 6]. Wiąże się to bezpośrednio ze zwiększonym w stosunku do populacji ogólnej ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [7]. Warto pamiętać, że otyłość i zespół metaboliczny u pacjenta psychiatrycznego łączą się nie tylko z większym ryzykiem somatycznym, ale mają też wpływ na jakość życia, funkcje poznawcze, współpracę w zakresie leczenia farmakologicznego, dodatkowo stygmatyzują chorego, obniżają jego samoocenę, przyczyniają się do wycofania społecznego, utrudniają znalezienie zatrudnienia i satysfakcjonującej relacji partnerskiej. A zatem dodatkowo zwiększają wszystkie poważne problemy psychologiczno-społeczne, jakie niesie ze sobą diagnoza schizofrenii. Z tego powodu od samego początku leczenia należy brać pod uwagę i skuteczność terapii, i jej tolerancję oraz możliwe powikłania somatyczne, a zwłaszcza otyłość i zespół metaboliczny, jak również od samego początku wprowadzać strategię mającą na celu zapobieganie tym powikłaniom i ich minimalizowanie. Celem artykułu jest przedstawienie rekomendacji na temat redukcji ryzyka metabolicznego u pacjentów ze schizofrenią przyjmujących leki przeciwpsychotyczne.

Metoda

Rekomendacje zostały opracowane na podstawie prezentacji przygotowanych i przedstawionych przez ekspertów podczas spotkania roboczego, które odbyło się w czerwcu 2019 roku. Zespół ekspertów składał się z lekarzy psychiatrów doświadczonych w leczeniu schizofrenii (DD, JH, JS, AS, AW), lekarza psychofarmakologa (PB) zajmującego się badaniami podstawowymi i klinicznymi nad lekami przeciwpsychotycznymi oraz lekarzy internistów (AKC, AM) doświadczonych w leczeniu zaburzeń metabolicznych i schorzeń układu krążenia. W przygotowanych prezentacjach przedstawiono:

- aktualne zalecenia towarzystw naukowych i analizy piśmiennictwa dotyczące przyczyn zwiększonego ryzyka występowania zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię z podziałem na czynniki nefarmakologiczne i związane z chorobą oraz czynniki związane z leczeniem farmakologicznym,
- zalecenia diagnostyczne mające na celu wczesne wykrywanie zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię oraz monitorowanie parametrów metabolicznych w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego,
- zalecenia terapeutyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka i przeciwdziałanie zaburzeniom metabolicznym u chorych na schizofrenię z uwzględnieniem postępowania farmakologicznego, pozafarmakologicznego i internistycznego.

Każda z prezentacji została poddana dyskusji i krytycznej ocenie, na podstawie której każdy z autorów przygotował przydzieloną mu część rekomendacji w formie pisemnej. Po ponownej dyskusji rekomendacji w gronie ekspertów i ich zaakceptowaniu zostały one w formie manuskryptu przedstawione Zarządowi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i po uwzględnieniu zgłoszonych uwag – przyjęte jako stanowisko Towarzystwa z zaleceniem ich stosowania w leczeniu osób chorych na schizofrenię w Polsce.

Czynniki pozafarmakologiczne i związane z chorobą zwiększające ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię

Zwiększone ryzyko chorobowości, a zwłaszcza zespołu metabolicznego i schorzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schizofrenią ma bardzo złożone uwarunkowania. Wpływają na nie zarówno czynniki związane z samą chorobą psychiczną i jej leczeniem, stylem życia i zachowaniem pacjenta, uwarunkowania społeczno-kulturowe, jak i problemy systemu opieki zdrowotnej [8, 9].

Stwierdzono, że zaburzenia metaboliczne występują już u pacjentów ze schizofrenią, którzy jeszcze nie otrzymywali leków przeciwpsychotycznych. Zaobserwowano, że występuje u nich tendencja do insulinooporności, która może prowadzić do zaburzeń lipidowych oraz przyrostu masy ciała [10]. Ryan i wsp. [11] wykazali, że pacjenci z pierwszorazowym epizodem psychozy przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego mieli 3-krotnie więcej tkanki tłuszczowej trzewnej niż odpowiadający im pod

względem wartości BMI (*Body Mass Index*; wskaźnik masy ciała) zdrowi ochotnicy. Także przy prawidłowej masie ciała chorych na schizofrenię w porównaniu z odpowiadającymi im pod względem BMI zdrowymi ochotnikami cechuje większa zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej, przy podobnej ilości podskórnej tkanki tłuszczowej [12].

Stwierdzony u nieleczonych chorych na schizofrenię zwiększony poziom insuliny i/lub insulinooporność mogą mieć związek z etiopatogenezą psychozy, przez bezpośrednie działanie na mózg lub za pośrednictwem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [13, 14]. U chorych z pierwszym epizodem schizofrenii występuje podwyższony poziom markerów stanu zapalnego (białko C-reaktywne, interleukina 6, antagonistą receptora interleukiny 1, TNF), które to markery są również obecne w zespole metabolicznym, cukrzycy typu 2 oraz miażdżycy naczyń [15].

Zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego dotyczy nie tylko chorych na schizofrenię, ale również ich krewnych pierwszego stopnia [16]. Świadczy to o roli uwarunkowań genetycznych. Badania wskazują na istnienie efektu plejotropowego między schizofrenią a dyslipidemią [17] oraz na związek genetyczny między schizofrenią a chorobami autoimmunologicznymi, sercowo-naczyniowymi oraz cukrzycą typu 2 [15].

Rozpatrując zwiększone ryzyko metaboliczne, należy zwrócić uwagę na neurorozwojową koncepcję schizofrenii, zgodnie z którą w etiopatogenezie choroby biorą udział niekorzystne czynniki prenatalne, takie jak np. infekcje, niedożywienie, ograniczenie wzrostu, hipoksja, dysregulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u matki, zwiększony poziom glikokortykoidów czy uruchomienie reakcji zapalnej. Odgrywają one również istotną rolę w rozwoju schorzeń somatycznych w późniejszym okresie życia. Można zatem mówić o wspólnych czynnikach ryzyka, obecnych już w okresie płodowym. Na przykład niedożywienie *in utero* może trwale zmienić metabolizm, a jednocześnie wpływać na rozwój ośrodkowego układu nerwowego [15].

Powyższe dane na temat potencjalnych biologicznych związków schizofrenii i schorzeń somatycznych nie zawierają jeszcze pełnej listy czynników ryzyka zespołu metabolicznego związanych z chorobą. Na stan zdrowia somatycznego wpływa samo nasilenie psychozy – chodzi tu o objawy pozytywne (np. nieufne nastawienie do lekarzy, opóźnienie diagnozy wynikające z dziwacznych, urojeniowych relacjonowania symptomów choroby somatycznej), objawy negatywne (np. awolucja, brak motywacji, wycofanie, nakładanie się niespecyficznych objawów choroby somatycznej na objawy psychopatologiczne), deficyty poznawcze (impulsywność, dysregulacja emocjonalna) [8].

Z przebiegiem i nasileniem schizofrenii związane są bezpośrednio styl życia i zachowania pacjentów. W porównaniu z populacją ogólną są oni mniej aktywni fizycznie, więcej czasu spędzają w łóżku [18, 19], prowadzą bardziej siedzący tryb życia, spożywają większe ilości, ale gorszych jakościowo pokarmów, palą duże ilości papierosów [9]. Pacjenci są nieraz w trudnej sytuacji ekonomicznej i mają ograniczoną możliwość uzyskania wsparcia od otoczenia. Narastającym problemem jest obecnie tzw. podwójna diagnoza, czyli współwystępowanie zaburzeń związanych ze szkodliwym używaniem substancji psychoaktywnych.

Profilaktyka i leczenie odbywają się zawsze w interakcji między pacjentem a systemem opieki zdrowotnej. Okazuje się, że mimo zwiększonego ryzyka somatycznego

u pacjentów ze schizofrenią mają oni utrudniony dostęp do diagnostyki i interwencji terapeutycznych w porównaniu z populacją ogólną [20, 21]. W wielu przypadkach schorzenia somatyczne pozostają niezdiagnozowane i nieleczone. Na przykład analiza danych z badania CATIE pokazała, że odsetek braku leczenia cukrzycy wynosił 30,2%, nadciśnienia 62,4%, a dyslipidemii 88,9% [22]. Pomimo regularnych kontaktów z pracownikami służby zdrowia w ramach leczenia psychiatrycznego pacjenci ci w porównaniu z populacją ogólną otrzymują mniejszą ilość badań profilaktycznych i kontrolnych. Są również rzadziej adekwatnie i wystarczająco szybko leczeni z powodu schorzeń układu krążenia np. beta-adrenolitykami i statynami, rewaskularyzacją przezskórną, w tym przezskórną angioplastyką wieńcową, zabiegami pomostowania aortalno-wieńcowego [23, 24].

Wśród czynników negatywnie wpływających na stan zdrowia somatycznego należy wymieć również te bezpośrednio związane z organizacją opieki medycznej. Ośrodki psychiatryczne bywają oddalone od szpitali czy przychodni ogólnych, co implikuje ograniczony dostęp do konsultacji. Dużym problemem jest niewystarczająca komunikacja między psychiatrą a lekarzem rodzinnym czy innym specjalistą. Zdarza się, że psychiatra nie ma wglądu do całości dokumentacji medycznej chorego, a pacjent (i jego rodzina) podczas wizyty u lekarza „somatycznego” nie przyznaje się do choroby psychicznej. Wynika to z lęku przed stygmatyzacją i wciąż obecnymi w społeczeństwie negatywnymi przekonaniami i postawami wobec osób ze schizofrenią. Mimo znacznego postępu w zakresie szkolenia podyplomowego wciąż lekarze niepsychiatrzy nie są wystarczająco dobrze przygotowani do sprawowania całościowej opieki medycznej nad pacjentami z chorobami psychicznymi, z kolei psychiatrom brakuje kompetencji w zakresie nowoczesnej medycyny somatycznej. Jeszcze innym problemem są wciąż zbyt małe nakłady na leczenie psychiatryczne, co oznacza siłą rzeczy ograniczenia w zleceniu diagnostyki somatycznej i badań dodatkowych. Pozafarmakologiczne czynniki zwiększające ryzyko zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Pozafarmakologiczne czynniki ryzyka zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię

Związane z przebiegiem schizofrenii
Nasilenie objawów
Opóźnienie diagnozy
Nakładanie się objawów choroby psychicznej i niespecyficznych objawów schorzenia somatycznego
Zła współpraca
Wspólne mechanizmy biologiczne, genetyczne, rozwojowe, zapalne, hormonalne
Związane ze stylem życia
Palenie papierosów
Użytki
Mała aktywność fizyczna
Zła dieta
Brak dbałości o badania kontrolne

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Związane z sytuacją społeczno-ekonomiczną i kulturową
Zła sytuacja materialna
Brak wsparcia
Stygmatyzacja i dyskryminacja
Związane z systemem opieki medycznej
Niskie nakłady na psychiatrię
Oddalenie ośrodków psychiatrycznych od miejsca zamieszkania
Zła komunikacja między lekarzami i brak koordynacji leczenia
Niewystarczająca edukacja podyplomowa

Czynniki związane z leczeniem farmakologicznym zwiększające ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię

Celem niniejszego podrozdziału jest przedstawienie mechanizmów farmakologicznych wpisanych w działanie neuroleptyków II generacji, które w praktyce klinicznej mogą przekładać się na wzrost uczucia głodu (i/lub spadek uczucia sytości), przyrost masy ciała, pogorszenie tolerancji glukozy i niekorzystne zmiany profilu lipidowego, a szerzej – na wzrost ryzyka kardiometabolicznego. Wiele stwierdzeń zawartych w tym podrozdziale odnosi się również do neuroleptyków I generacji [25, 26].

Użycie nazwy „neuroleptyki” nie jest przypadkowe. W realiach klinicznych nazwa ta często używana jest zamiennie z pojęciem „lek przeciwpsychotyczny”. Neuroleptyki jednak stosowane są również do leczenia stanów innych niż psychozy. Profil psychotropowy neuroleptyku może, z definicji, obejmować działania pożądane (zahamowanie psychoruchowe, uspokojenie, senność) i niepożądane (ograniczenie zainteresowań, dysforia, anhedonia), które mogą się pośrednio przyczyniać do zmian preferencji pokarmowych i powikłań metabolicznych [25, 27].

Leki przeciwpsychotyczne II generacji to w sensie farmakologicznym przede wszystkim antagoniści (blokery) receptorów dla przekaźników ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, w tym wybranych receptorów dla monoamin (dopaminy, serotoniny, noradrenaliny, histaminy) oraz receptorów muskarynowych dla acetylocholino. Wobec licznych dowodów na ośrodkowe, anorektyczne działanie takich przekaźników, jak dopamina, histamina, serotonina czy noradrenalina, po neuroleptykach – blokerach receptorów dopaminergicznych D2, histaminowych H1, serotoninergicznych 5-HT2A i 5-HT2C czy α 1-adrenergicznych – należy się spodziewać działań przeciwstawnych, tj. nasilania uczucia głodu i przyrostu masy ciała. Ośrodkowe działanie cholinolityczne, blokowanie przez neuroleptyki receptorów muskarynowych (najczęściej M1 i M3), stanowi dodatkowy mechanizm przyczyniający się do wzrostu uczucia głodu, czyli działania oreksygennego [28]. Badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają, że odhamowanie przez neuroleptyki uczucia głodu i zahamowanie uczucia sytości odbywa się przede wszystkim w podwzgórzu i innych strukturach limbicznych [29]. Już sam podstawowy mechanizm działania neuroleptyków, czyli

blokowanie receptorów dopaminergicznych D2, może prowadzić do wzrostu apetytu i przyrostu masy ciała. Dlatego problemy tego typu występują – choć rzadziej – nawet podczas stosowania najbardziej selektywnych leków z I (haloperydol) i II generacji (amisulpryd) [25, 29].

Warto tu wspomnieć, że powiązania etiopatogenetyczne między mechanizmami działania neuroleptyków II generacji a przyrostem masy ciała i ryzykiem metabolicznym nie są przypadkowe. Zaplanowane przed laty przesunięcie profilu farmakologicznego w kierunku blokowania receptorów dla serotoniny – w tym podtypu 5-HT_{2A}, a przy okazji również 5-HT_{2C} – poprawiło wyraźnie profil bezpieczeństwa tych leków w zakresie objawów parkinsonowskich. Niestety blokowanie receptorów dla serotoniny skutkuje zaburzeniem fizjologicznego anorektycznego działania tej monoaminy w podwzgórze, a w konsekwencji wzrostem preferencji wysokokalorycznych pokarmów, w tym słodkich przekąsek [29, 30].

Wielu autorów podkreśla kluczową dla rozwoju metabolicznych powikłań terapii neuroleptykami II generacji rolę blokowania receptorów 5-HT_{2C} oraz patologicznej „synergii” między działaniem na różne układy receptorowe (np. jednoczesowe blokowanie receptorów D2 i H1 czy D2 i 5-HT_{2C}). Najprawdopodobniej to właśnie te mechanizmy stoją za wyraźnie wyższym ryzykiem powikłań metabolicznych przypisywanym klozapinie i olanzapinie, tj. nioselektywnym neuroleptykom z dużym powinowactwem do receptorów 5-HT_{2C} i H1 [25, 29].

Wiele efektów farmakologicznych charakterystycznych dla neuroleptyków II generacji (m.in. antagonizm wobec receptorów D2, α 1, H1) może prowadzić do przyrostu masy ciała w sposób pośredni, tj. niezwiązany z wpływem na mechanizmy głodu i sytości [25]. Neuroleptyki z definicji wywołują uspokojenie i spadek aktywności psychoruchowej, co poza działaniem terapeutycznym może też szybko zmniejszyć zapotrzebowanie energetyczne organizmu, nasilając powikłania metaboliczne wynikające ze wzrostu uczucia głodu i obwodowych zmian hormonalnych [27].

Dla neuroleptyków silnie blokujących receptory D2 względnie typowym działaniem niepożądanym jest hiperprolaktynemia. Niezależnie od wielu innych działań prolaktyna jest hormonem zwiększającym ryzyko otyłości, co tłumaczy – przynajmniej częściowo – przyrost masy ciała po takich neuroleptykach II generacji, jak amisulpryd czy rysperydon [28, 29].

W rozważaniach na temat wzrostu ryzyka metabolicznego wtórnego do terapii neuroleptykami nie należy pomijać mechanizmów ściśle obwodowych. Wiele z wymienionych wyżej receptorów odgrywa kluczową rolę w aktywności obwodowego układu nerwowego, w tym zakończeń autonomicznych regulujących wydzielanie hormonów, np. insuliny. Klozapina i olanzapina prawdopodobnie najsilniej hamują wydzielanie insuliny poprzez działanie cholinolityczne – blokowanie receptorów muskarynowych M3 zlokalizowanych na powierzchni komórek β wysp trzustkowych [26, 30]. Większość neuroleptyków może zmniejszać sekrecję insuliny przez blokowanie receptorów serotoninowych, np. receptorów 5-HT_{2A}. Inne efekty receptorowe tych leków, w tym działanie przeciwhistaminowe, są związane z hamowaniem wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz zaburzeniami wątrobowego metabolizmu tłuszczów. W ten sposób nie tylko ośrodkowe, ale też obwodowe oddziaływania

neuroleptyków zwiększając ryzyko cukrzycy i innych elementów zespołu metabolicznego [29, 30].

Niezależnie od generacji i profilu konkretnego neuroleptyku, prowadząc leczenie przeciwpsychotyczne, należy spodziewać się wzrostu uczucia głodu i apetytu na wysokokaloryczne pokarmy, przyrostu masy ciała, a także powikłań kardiometabolicznych. Co ważne, nie wykazano pełnej korelacji między przyrostem masy ciała a zwiększeniem ryzyka metabolicznego, dlatego każdy pacjent przyjmujący leki przeciwpsychotyczne powinien być monitorowany pod kątem przyrostu masy ciała, cech dyslipidemii, hiperglikemii i szerzej – zespołu metabolicznego [25, 31]. Z praktycznego punktu widzenia kluczowa jest znajomość strategii farmakologicznych, które mogłyby ograniczać rozwój powikłań metabolicznych towarzyszących leczeniu przeciwpsychotycznemu [31]. W realiach klinicznych za istotne i osiągalne można uznać przynajmniej dwie strategie tego typu. Pierwsza to działanie ago-antagonistyczne (częściowy agonizm) na receptory dopaminowe D2 i D3. Ten mechanizm charakteryzuje działanie dostępnych na polskim rynku arypiprazolu i kariprazyny i może przekładać się na mniejszy wzrost apetytu i ograniczenie przyrostu masy ciała [32]. Druga strategia to stosowanie blokerów receptorów D2 pozbawionych, przynajmniej częściowo, tzw. dodatkowych działań receptorowych (amisulpryd, zyprazydon, lurazydon). W wypadku amisulprydu i lurazydonu istotne jest niemal całkowite wyeliminowanie oreksygennych działań receptorowych – przeciwhistaminowych i cholinolitycznych [26, 29, 30].

Podsumowując, możemy stwierdzić, że neuroleptyki II generacji to leki psychotropowe, których działanie farmakologiczne może prowadzić do szybkich, niekorzystnych zmian w zakresie regulacji uczucia głodu i sytości, kontroli wydatkowania energii i masy ciała, a także obwodowego uwalniania insuliny i tolerancji glukozy. Zaburzenia metaboliczne będące konsekwencją tych zmian mogą być niezależne od podstawowego efektu klinicznego (tj. działania przeciwpsychotycznego), natomiast lepiej skorelowane z działaniem uspokajającym czy indukcją senności. Co nie mniej istotne, obwodowe oddziaływania receptorowe neuroleptyków II generacji, w tym hamowanie uwalniania insuliny, mogą prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy w sposób niezależny od przyrostu masy ciała [29, 30]. U każdego pacjenta leczonego neuroleptykiem II generacji wskazana jest zatem elementarna czujność w zakresie metabolicznych powikłań terapii, a badań przesiewowych nie należy odraczać nawet przy braku istotnych zmian masy ciała [25, 26, 30]. Elementem profilaktyki metabolicznych powikłań terapii przeciwpsychotycznej może być sam wybór leku. U pacjentów z wysokim ryzykiem metabolicznym należy rozważyć stosowanie leku, którego mechanizm działania (np. częściowy agonizm wobec receptorów D2) lub selektywność receptorowa (brak wpływu na receptory histaminowe i cholinergiczne) przynajmniej częściowo ogranicza ryzyko rozwoju powikłań metabolicznych. Jak wspomniano, do leków tego typu należą lurazydon, arypiprazol, zyprazydon i amisulpryd [28, 29].

Przedstawione wyżej wnioski znajdują rozwinięcie w kolejnych podrozdziałach poświęconych praktyce klinicznej. Szersze teoretyczne omówienie powiązań między mechanizmami działania leków przeciwpsychotycznych a metabolicznymi powikłaniami leczenia przeciwpsychotycznego zainteresowany czytelnik znajdzie w opublikowanych niedawno pracach przeglądowych [26, 29–31].

Zalecenia diagnostyczne

Rutynowa ocena ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię zalecana jest w celu wczesnego wykrywania zaburzeń metabolicznych u tych chorych oraz monitorowania bezpieczeństwa leczenia przeciwpsychotycznego pod kątem powikłań metabolicznych.

Ocena ryzyka obejmuje:

- (1) dane z wywiadu – obecność czynników ryzyka lub jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego (*Cardiovascular Disease – CVD*) i/lub cukrzycy, wywiad rodzinny, status palenia tytoniu, nawyki żywieniowe, poziom aktywności fizycznej;
- (2) badanie przedmiotowe – masa ciała i wzrost z obliczeniem BMI, obwód pasa, pomiar ciśnienia tętniczego (średnia z co najmniej 2 pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty);
- (3) badania laboratoryjne – glikemia na czczo, lipidogram, stężenie kreatyniny z oszacowaniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*Glomerular Filtration Rate – GFR*), stężenie kwasu moczowego [33, 34].

Częstość wykonywania badań laboratoryjnych zależy od indywidualnego ryzyka danego pacjenta, chorób współistniejących i stosowanego leczenia. Opublikowane zalecenia wskazują, że ocenę ryzyka metabolicznego u każdego pacjenta ze schizofrenią należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego, kilka i kilkanaście tygodni po jego włączeniu, a następnie przynajmniej raz w roku [33, 35–37]. Zalecany schemat przeprowadzania oceny ryzyka metabolicznego przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Zalecany schemat oceny ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię (na podstawie [35–37])

Wyszczególnienie	Przed leczeniem	Po 6 tygodniach	Po 3 miesiącach	Co 12 miesięcy
Wywiad rodzinny	X			
Wywiad, w tym palenie papierosów, aktywność fizyczna, nawyki żywieniowe	X	X	X	X
Masa ciała (BMI)	X	X	X	X
Obwód pasa (pomiar na wysokości pępka)	X	X	X	X
Ciśnienie tętnicze krwi	X	X	X	X
Glikemia na czczo	X	X	X	X
Lipidogram na czczo	X		X	X
Stężenie kreatyniny z oszacowaniem GFR	X			X
Kwas moczowy	X			X

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

EKG*	X			
Prolaktyna**	X		X	X
Stan uzębienia i higiena jamy ustnej	X			X

* Wykonywane w ramach oceny kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (ocena np. cech przerostu mięśnia lewej komory lub cech przebytego zawału serca). Niezależnie od tego u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne EKG powinno być wykonywane także po włączeniu leczenia oraz po zwiększeniu dawki leku w celu monitorowania odstępu QT.

** Oznaczenie prolaktyny jest zalecane w razie występowania zaburzeń cyklu miesięcznego lub dysfunkcji seksualnych.

GFR (Glomerular Filtration Rate) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

Ponadto, biorąc pod uwagę, że u około połowy polskich pacjentów ze schizofrenią bez jawnej CVD stwierdza się wysokie lub bardzo wysokie całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, u mężczyzn powyżej 40. roku życia oraz u kobiet powyżej 50. roku życia chorujących na schizofrenię zaleca się ocenę tego ryzyka z zastosowaniem karty ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) skalibrowanej dla populacji Polski (Pol-SCORE, rys. 1) i klasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 3) [34, 38, 39].

Tabela 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie [40])

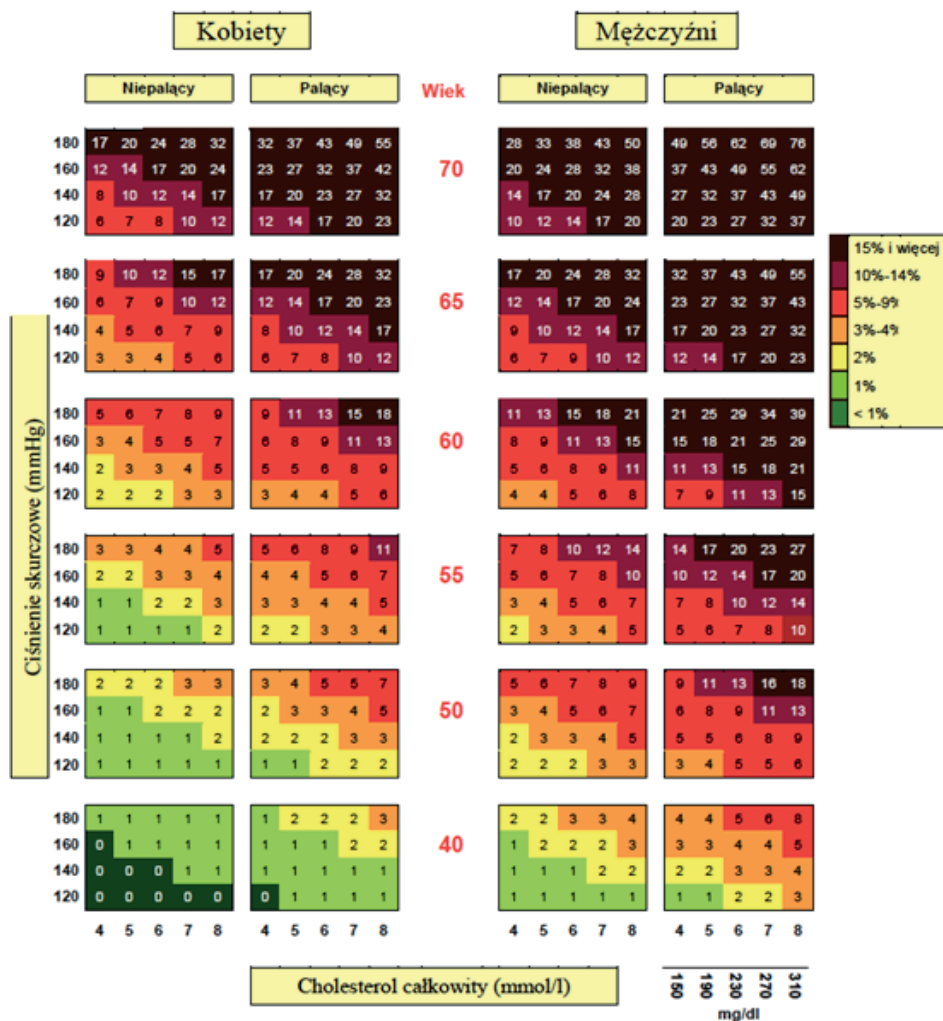
Bardzo wysokie ryzyko	Udokumentowana CVD Cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi [†] lub ≥ 3 głównymi czynnikami ryzyka ^{††} Ciężka PChN (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 10%
Wysokie ryzyko	Znacząco podwyższony pojedynczy czynnik ryzyka ^{†††} Cukrzyca z 1–2 dodatkowymi czynnikami ryzyka ^{††} lub trwająca ≥ 10 lat, bez uszkodzeń narządowych [†] Umiarkowana PChN (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) SCORE 5–9%
Umiarkowane ryzyko	Cukrzyca: młodzi pacjenci (< 50 lat w przypadku cukrzycy typu 2, < 35 lat w przypadku cukrzycy typu 1) z cukrzycą trwającą < 10 lat, bez innych czynników ryzyka SCORE 1–4%
Niskie ryzyko	SCORE < 1%

[†] mikroalbuminuria, retinopatia, neuropatia lub przerost mięśnia lewej komory

^{††} np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub otyłość

^{†††} np. hipercholesterolemia rodzinna lub nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (wartości ciśnienia ≥ 180/110 mmHg)

CVD (Cardiovascular Disease) – choroba układu sercowo-naczyniowego; PChN – przewlekła choroba nerek; GFR (Glomerular Filtration Rate) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; SCORE – wynik w karcie ryzyka SCORE umożliwiającej ocenę 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



Rysunek 1. Karta ryzyka SCORE skalibrowana dla populacji Polski (Pol-SCORE [39]), umożliwiająca ocenę 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego i bez cukrzycy

Należy podkreślić, że pacjenci ze schizofrenią mogą charakteryzować się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niż wynikałoby to z oceny przeprowadzonej za pomocą karty ryzyka SCORE, dlatego w przypadku wyników granicznych należy założyć wyższy poziom ryzyka [34, 40]. U młodszych pacjentów zaleca się ocenę ryzyka względnego lub wieku ryzyka sercowo-naczyniowego (tzw. wieku naczyń) [34].

Leczenie farmakologiczne

Jak wielokrotnie wspomniano, ocena ryzyka wystąpienia otyłości i/lub zespołu metabolicznego u osób ze schizofrenią jest kompleksowa i obejmuje różne czynniki. Jednym z nich są objawy niepożądane związane ze stosowaniem niektórych leków psychotropowych, w tym leków przeciwpsychotycznych [41]. Niektóre leki przeciwpsychotyczne obarczone są większym ryzykiem objawów niepożądanych związanych z przyrostem masy ciała i w konsekwencji objawami somatycznymi.

Najnowsze zalecenia dotyczące interwencji farmakologicznych mających na celu redukcję ryzyka metabolicznego u osób chorych na schizofrenię, które można znaleźć w piśmiennictwie, to:

1. Wybór konkretnego leku przeciwpsychotycznego we właściwej dawce w zależności od występowania ryzyka metabolicznego u pacjenta.
2. Modyfikacja leczenia przeciwpsychotycznego: modyfikacja dawki leku, augmentacja innym lekiem przeciwpsychotycznym o niskim ryzyku przyrostu masy ciała.
3. Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego na inny jego rodzaj (jw.).
4. Leczenie somatyczne (metformina, statyny itd.).

Leczenie metodami w fazie badań – augmentacja niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, N-acetylocysteina, zastosowanie leków modyfikujących jelitową florę bakteryjną [42, 43].

Optymalizacja leczenia przeciwpsychotycznego w przypadkach nadużywania alkoholu i palenia tytoniu.

Wybór właściwego leku we właściwej dawce

Jak dotąd w przypadku pacjentów o zwiększonym ryzyku metabolicznym w piśmiennictwie koncentrowano się na kwestii wyboru leku o najlepszym profilu tolerancji, bez takiego właśnie działania. W ostatnio opublikowanej metaanalizie porównawczej 32 leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że lekami o najniższym ryzyku przyrostu masy ciała są zyprazydon, lurazydon, aripiprazol, haloperydol, brekspiprazol i kariprazyna [44]. Proponowany podział leków przeciwpsychotycznych ze względu na ryzyko wystąpienia przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Podział leków przeciwpsychotycznych ze względu na ryzyko wystąpienia przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych (na podstawie [9, 42–44, 74])

Lek	Przyrost masy ciała	Wystąpienie stanów przedcukrzycowych lub cukrzycy	Wystąpienie zaburzeń lipidowych
Leki przeciwpsychotyczne II generacji			
Amisulpryd	+	-	-
Aripiprazol	-	-	-
Asenapina	++	+	+

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Breksipirazol	+	N	N
Kariprazyna	+	N	N
Klozapina	+++	+++	+++
Kwetiapina	++	++	+++
lloperydol	++	+	+
Lurazydon	-	-	-
Olanzapina	+++	+++	+++
Paliperydol	++	+	+
Risperydol	++	+	+
Sertindol	++	+	+
Zyprazydon	-	-	-
Leki przeciwpsychotyczne I generacji			
Chlorpromazyna	+++	+++	+++
Flupentysol	++	+	+
Haloperydol	+	+	-
Perazyna	++	+	+
Perfenazyna	+	+	-
Promazyna	++	+	+
Sulpiryd	+	-	-
Zuklopentysol	++	+	+

+++ wysokie ryzyko; ++ umiarkowane ryzyko; + niskie ryzyko, – bardzo niskie ryzyko; N – dostępne dane wskazują na niskie ryzyko, potrzebny jest jednak dłuższy okres obserwacji

Należy jednak zwracać uwagę na stosowane dawki leków i zjawisko politerapii. Według badań podawanie maksymalnych dawek leków przeciwpsychotycznych nie zawsze jest skuteczne, a często prowadzi do występowania objawów ubocznych. Podobnie jest, jeśli łączymy dwa (lub więcej) leki przeciwpsychotyczne. W niektórych przypadkach jednak augmentacja leku o większym ryzyku powodowania przyrostu masy ciała innym lekiem przeciwpsychotycznym o lepszym profilu tolerancji jest skuteczną strategią postępowania. Dotyczy to zwłaszcza leczenia klozapiną pacjentów, u których musimy brać pod uwagę przede wszystkim skuteczność kliniczną stosowanych leków [43].

Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego lub augmentacja oraz leczenie somatyczne

Interwencje farmakologiczne obejmują różne leki, nie tylko leki przeciwpsychotyczne, w monoterapii lub jako dodatek do prowadzonego leczenia. W jednej z meta-analiz porównano kilkanaście rodzajów interwencji – w podsumowaniu stwierdzono, że najbardziej skuteczne leki, jeśli chodzi o redukcję masy ciała, to przede wszystkim

metformina (jako dodatek do leczenia), następnie zaś zmiana leczenia na arypiprazol, kolejne leczenie jako augmentacja (topiramatem), potem m.in. leki przeciwdepresyjne (reboksetyna i fluoksetyna). Leki „podstawowe”, w których przypadku stosowano powyższe interwencje, to najczęściej olanzapina i kłozapina [45, 46].

Inna metaanaliza jako najbardziej skuteczne metody poprawy zdrowia fizycznego osób ze schizofrenią wymienia przede wszystkim interwencje nefarmakologiczne, a w dalszej kolejności, jeśli chodzi o redukcję masy ciała – augmentację leczenia arypiprazolem, topiramatem, d-flufenazyną i metforminą. W wypadku zmniejszenia obwodu pasa najlepsze wyniki uzyskano dla augmentacji leczenia arypiprazolem lub topiramatem, w wypadku zmniejszenia ryzyka cukrzycy – dla zmiany leczenia z olanzapiny na arypiprazol, w tym także metforminę, a w zakresie gospodarki lipidowej najkorzystniejszy okazał się topiramatem [9]. Metformina jest środkiem najczęściej wymienianym jako korzystny w leczeniu przyrostu masy ciała związanego z lekami przeciwpsychotycznymi [47].

W jednym z przeglądów literatury przedmiotu oceniano pacjentów, u których dokonano zmiany z leczenia olanzapiną na arypiprazol lub kwetiapinę – zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, redukcję BMI, poprawę profilu glikemii i lipidów [48]. Zmiana leczenia na arypiprazol lub augmentacja leczenia olanzapiną lub kłozapiną arypiprazolem jest najczęściej opisywaną strategią [45, 49, 50]. Obecnie w piśmiennictwie można też znaleźć informacje o stosowaniu lurasydonu jako leku o korzystnym profilu w zakresie ewentualnego ryzyka metabolicznego, w tym przyrostu masy ciała [51].

Optymalizacja leczenia przeciwpsychotycznego w przypadkach nadużywania alkoholu i palenia tytoniu

Nie budzi wątpliwości, że osoby chorujące na schizofrenię są narażone na większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i nadmierny przyrost masy ciała m.in. wskutek takich czynników ryzyka, jak palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Uważa się, że bezpośredni czynnik wpływający na zmniejszenie o około 20 lat oczekiwanej długości życia, jakim są choroby sercowo-naczyniowe, podlega negatywnym efektom zarówno nadużywania alkoholu, jak i palenia tytoniu. Choć pojawiają się doniesienia, że nieznaczne i umiarkowane spożycie alkoholu nie ma tak dużego wpływu na rozwój chorób sercowo-naczyniowych, przeważają jednak poglądy o negatywnych skutkach intensywnego spożywania alkoholu – często obserwowanego wśród chorujących na schizofrenię – dla rozwijania się w tej populacji ryzyka choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udarów, choroby tętnic obwodowych, kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, hipercholesterolemii i nowotworów [52, 53].

Niewiele jest badań opisujących skuteczność interwencji farmakologicznych w schizofrenii z towarzyszącym nadużywaniem alkoholu. Starsze badania [54] w odniesieniu do leków przeciwpsychotycznych I generacji zwracają uwagę na to, że mogą one nie tyle ograniczać nadużywanie alkoholu i uzależnienie, ile je nasilać. Nieliczne badania obejmujące leki przeciwpsychotyczne II generacji: olanzapinę, rysperydon i kwetiapinę, wskazują, że bardziej korzystne jest stosowanie szczególnie rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonej formie uwalniania (LAI) oraz flupentyksolu. Z leków optyma-

lizujących leczenie uzależnienia od alkoholu w przebiegu schizofrenii jako pierwszą linię terapeutyczną wymienia się jako możliwe do bezpiecznego stosowania akamprozat i naltrekson. Chociaż disulfiram wymienia się jako drugą linię terapeutyczną, to należy pamiętać o tym, że schizofrenia stanowi przeciwwskazanie do stosowania disulfiramu ze względu na jego skłonność do blokowania beta-hydroksylazy dopaminy. Obiecujące są wyniki badań nad wykorzystaniem efektów stosowania nalmefenu, leku redukującego euforyzujący efekt alkoholu i wpływającego na zmniejszenie głodu alkoholowego [55–57].

Dane na temat optymalizacji leczenia schizofrenii wraz z ograniczeniem palenia tytoniu sugerują pewne korzyści po wdrożeniu bupropionu i warenikliny. Dotyczą one zarówno ograniczenia liczby wypalanych papierosów dziennie, jak i łagodzenia objawów abstynencyjnych. Badania obejmujące stosowanie zamiennie e-papierosów nie dają jednoznacznych wyników. Z kolei używanie plastrów nikotynowych (zawierają substancje potencjalnie zwiększające aktywność cytochromu P450 1A2) wprawdzie może wpływać na ograniczenie palenia, ale jednocześnie może obniżać stężenie w surowicy klozapiny, olanzapiny czy haloperydolu [58, 59].

Leczenie nefarmakologiczne

Nutropsychiatria a współczesna dieta

Takie zjawiska, jak urbanizacja, rozwój technologiczny i kulturowy, życie w stresie, pogoń za samorealizacją, a w konsekwencji brak czasu, zmiany nawyków żywieniowych, spożywanie wysokokalorycznych i przetworzonych produktów, są czynnikami, które z całą pewnością oddziałują na nasze zdrowie psychiczne i sprzyjają rozwojowi chorób cywilizacyjnych. Na tym tle rozwija się psychiatria żywieniowa – nowa dziedzina badająca wpływ jakości żywienia i składników odżywczych na zdrowie psychiczne.

Nadwaga i otyłość w dzisiejszych czasach stały się poważnymi problemami społecznymi. Spożywamy coraz więcej przetworzonych, wysokoenergetycznych i ubogich w wartości odżywcze produktów. W konsekwencji borykamy się z takimi stanami patologicznymi, jak nadwaga i otyłość, przy jednocześnie występujących niedoborach składników odżywczych. Chociaż poziom spożywanych kalorii rośnie, nie przyjmujemy rekomendowanych wartości mikro- i makroelementów (takich jak witaminy z grupy B, cynk czy magnez), które odgrywają znaczącą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu naszego układu nerwowego. Dodatkowo spożywamy mniej, niż jest to rekomendowane, warzyw bogatych w błonnik i składniki odżywcze oraz produktów zbożowych. Nakładając na powyższe wzorce żywieniowe palenie tytoniu, ograniczoną aktywność fizyczną i szkodliwe spożywanie alkoholu, otrzymamy niekorzystny wpływ na zdrowie, w tym zdrowie psychiczne, i rosnącą liczbę chorób cywilizacyjnych, w tym zaburzeń psychicznych.

Oś jelitowo-mózgowa – wpływ mikrobioty na stan psychiczny

Szacuje się, że mikrobiota jelitowa to złożony ekosystem, który tworzy 10^{14} mikroorganizmów (ponad tysiąc różnych ich gatunków [60]). Zawiera 3,3 miliona genów,

zatem przewyższa mniej więcej 150-krotnie liczbę genów genomu człowieka. Oś jelitowo-mózgowa opisująca dwukierunkową relację między przewodem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym wykorzystuje kilka mechanizmów komunikacji. Wzajemna wymiana informacji może zachodzić za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego, nerwu błędnego oraz czynników humoralnych i hormonalnych. Wiele efektów działania probiotyków na stan psychiczny związane było z transmisją informacji za pośrednictwem nerwu błędnego. Badania na myszach *germ-free* (GF) hodowanych w sterylnych warunkach, pozbawionych wykrywalnych mikroorganizmów, wskazują na udział mikrobioty jelitowej w prawidłowym kształtowaniu się i funkcjonowaniu układu endokrynologicznego przez wpływ na rozwój osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Odpowiedź na bodziec stresowy mierzona poziomem glikokortykosteroidów i adrenokortykotropiny była znacznie podwyższona w przypadku myszy *germ-free*. Ulegała ona normalizacji po kolonizacji przewodu pokarmowego szczepem z gatunku *Bifidobacterium infantis*. Dodatkowo stres wpływa na kształtowanie się i różnorodność mikroflory jelitowej. Kolejne ogniwo komunikacji stanowi układ immunologiczny. Mikrobiota bierze udział w prawidłowym rozwoju systemu immunologicznego śluzówki przewodu pokarmowego. Antygeny bakteryjne, takie jak polisacharyd A, lipopolisacharydy, kwasy teichojowe, kształtują jego właściwe funkcjonowanie. Mikrobiota produkuje także neurotransmitery, takie jak kwas gamma-aminomasłowy, kwas masłowy, serotonina, dopamina, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które w sposób bezpośredni mogą oddziaływać na układ nerwowy. Leki psychotropowe, szczególnie przeciwpsychotyczne II generacji (olanzapina i rysperydon), mogą zaburzać skład oraz funkcję mikrobioty i tym samym wpływać na pojawienie się zaburzeń metabolicznych oraz wzrost masy ciała u leczonych nimi pacjentów.

Prebiotyki, probiotyki, synbiotyki oraz psychobiotyki

Terminem „probiotyki” określa się żywe organizmy, które przyjmowane w odpowiedniej ilości wpływają korzystnie na funkcjonowanie organizmu. Wśród nich najpopularniejsze są bakterie kwasu mlekowego. Probiotyki występują głównie w sfermentowanych produktach mlecznych czy produktach kiszonych. Prebiotyki natomiast są to nietrawione składniki żywności, których fermentacja w przewodzie pokarmowym pobudza wzrost lub aktywność bakterii bądź wpływa na oba te czynniki, prowadząc do rozwoju korzystnej mikrobioty jelitowej. Do prebiotyków można zaliczyć inulinę czy fruktooligosacharydy. Prebiotyki mogą także oddziaływać korzystnie przez hamowanie rozwoju bakterii patogennych. Co więcej, niektóre badania pokazują, że prebiotyki poprzez modyfikację składu mikrobioty mogą redukować stan zapalny [61]. Synbiotyki z kolei to takie składniki, które zawierają jednocześnie prebiotyki oraz probiotyki. Taka konstelacja pozwala wykorzystać działanie synergistyczne tych preparatów. Natomiast psychobiotykami określa się mikroorganizmy będące probiotykami, które wykazują pozytywne oddziaływanie na stan psychiczny człowieka – często poprzez produkcję neuroprzekazników, takich jak kwas gamma-aminomasłowy i serotonina, czy innych substancji o działaniu na komórki układu nerwowego, takich jak krótkołańcuchowe kwasy organiczne (octowy, propionowy, masłowy). Doustna substytucja takich

probiotyków jak *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175 w ciągu jednego miesiąca wiązała się ze zmniejszeniem objawów zaburzeń lękowych, depresyjnych oraz redukcją poziomu stresu mierzonego za pomocą określenia poziomu kortyzolu na modelach zwierzęcych [60]. Badania dają nadzieję, że w niedalekiej przyszłości dodatkowe zastosowanie psychobiotyków pozwoli poprawić skuteczność leków przeciwdepresyjnych czy przeciwpsychotycznych, a także wpłynie na redukcję objawów ubocznych, takich jak np. przyrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne.

Zalecenia ogólne dotyczące codziennej aktywności fizycznej

Wysiłek fizyczny można podzielić na aerobowy (tlenowy) lub anaerobowy (beztlenowy). W ćwiczeniach aerobowych dochodzi do procesów spalania tlenowego w celu uzyskania energii dla mięśni. Najefektywniejszy trening dla ćwiczeń tlenowych to ten w zakresie 55–85% maksymalnego tętna. Maksymalne tętno oblicza się ze wzoru: 220 minus wiek. Trening anaerobowy to proces, w którym energię uzyskuje się w procesach beztlenowych, wykonując ćwiczenia w zakresie 80–90% maksymalnego tętna. Haskell i wsp. [62] w 2007 roku zarekomendowali podejmowanie umiarkowanej aktywności aerobowej przez co najmniej 30 minut przez 5 dni w tygodniu bądź intensywnego wysiłku aerobowego przez co najmniej 20 minut przez 3 dni w tygodniu. Dopuszcza się też możliwość łączenia różnych rodzajów aktywności.

Ze względu na udowodniony korzystny wpływ aktywności fizycznej na wydolność sercowo-oddechową, mięśniową oraz na poprawę wytrzymałości kości i redukcję ryzyka zgonu Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) opublikowała rekomendacje dotyczące ilości i jakości aktywności fizycznej [63]. I tak WHO zaleca podejmowanie umiarkowanego wysiłku aerobowego przez co najmniej 150 minut w tygodniu albo intensywnego wysiłku aerobowego przez co najmniej 75 minut w tygodniu. Aktywność powinna trwać nieprzerwanie przez co najmniej 10 minut. W celu uzyskania dodatkowych korzyści WHO zaleca zwiększyć aerobową aktywność fizyczną do 300 minut w ciągu tygodnia lub wykonywać łączny intensywny aerobowy wysiłek fizyczny przez 150 minut w ciągu tygodnia. Dodatkowo 2 albo więcej razy w ciągu tygodnia powinno się podejmować aktywność fizyczną wzmacniającą duże grupy mięśni. Ważną cechą rekomendacji jest ich uniwersalność. Dotyczą one wszystkich dorosłych w wieku 18–64 lat, bez względu na wiek, płeć, rasę, status socjoekonomiczny. Zalecane są również dla osób obciążonych cukrzycą czy nadciśnieniem tętniczym, a więc schorzeniami, które często obserwuje się u osób chorych na schizofrenię.

Wyniki dotychczas prowadzonych badań sugerują, że bez odpowiedniej psychoedukacji i kompleksowego wsparcia interwencje wysiłkowe raczej nie powodują spadku masy ciała u pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi (choroby afektywne, schizofrenia) [64]. Dane z metaanaliz dotyczących efektywności stosowania aerobowych interwencji wysiłkowych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią także nie wykazują wpływu zalecania ćwiczeń fizycznych na zmniejszenie masy ciała lub BMI pacjentów [65].

Obiecującym podejściem w zakresie poprawy parametrów somatycznych u pacjentów ze schizofrenią wydaje się zatem uzupełnienie programów ćwiczeń aerobowych

o interwencje psychospołeczne i żywieniowe. Wyniki badań wskazują, że wzmożona aktywność fizyczna (stosowanie krokomierza) uzupełniona o oddziaływania psychologiczne w postaci rozmów motywujących u otyłych pacjentów ze schizofrenią prowadzi do zmniejszenia masy ciała po 12 tygodniach interwencji [64]. W innym badaniu stwierdzono zmniejszenie obwodu talii, masy ciała i BMI pacjentów, przy braku obniżenia stężenia lipidów i glukozy, po 3-miesięcznej interwencji związanej ze stylem życia, obejmującej oddziaływania psychospołeczne, terapię behawioralną i ćwiczenia aerobowe [64]. Nową metodą wspomagania terapii, zwłaszcza u osób otyłych, proponowaną w związku z niezadowalającą skutecznością ćwiczeń aerobowych jest trening interwałowy o wysokiej intensywności. Przyjmuje się zatem, że ta forma wysiłku fizycznego może korzystnie wpływać na parametry metaboliczne u chorych na schizofrenię – kwestia ta wymaga jednak dalszych badań.

Zmiana siedzącego trybu życia oraz przeciwdziałanie małej aktywności fizycznej pacjentów ze schizofrenią niezaprzeczalnie stanowi duże wyzwanie terapeutyczne, brakuje jednak jasnych i skutecznych interwencji, które mogłyby w istotny sposób poprawić aktualny stan rzeczy. Istnieją dowody na to, że warto stosować aktywność fizyczną jako dodatkową formę leczenia osób dotkniętych chorobami ze spektrum schizofrenii. Kompleksowe podejście do terapii może nie tylko korzystnie wpłynąć na redukcję objawów i poprawę w zakresie funkcjonowania poznawczego pacjenta, ale też podwyższyć jego jakość życia.

Ogólnie zaleca się, aby chory podejmował aktywność fizyczną w postaci umiarkowanej bądź intensywnej przez mniej więcej 150 minut w tygodniu [66], co pozostaje zbliżone z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi aktywności fizycznej zdrowych dorosłych, które zakładają uprawianie ćwiczeń 5 razy w tygodniu przez co najmniej 30 minut w wypadku treningu wytrzymałościowego bądź 20 minut intensywnego aerobowego treningu 3 razy w tygodniu. Spacer może być przykładem wysiłku fizycznego, który w zależności od tempa jest wysiłkiem lekkim, umiarkowanym lub intensywnym [64].

Ponadto u osób starszych korzystne jest włączenie ćwiczeń rozciągających, a osobom, u których istnieje ryzyko upadku, zaleca się również wykonywanie ćwiczeń poprawiających równowagę [67]. Z danych zgromadzonych przez WHO wynika, że jedynie mniej niż połowa osób z ciężkimi chorobami psychicznymi podejmuje jakąkolwiek aktywność fizyczną [68]. W związku z tym warto zwiększać świadomość pacjentów w tym zakresie oraz zachęcać ich do podejmowania prób zmiany stylu życia na bardziej aktywny.

W porównaniu z osobami zdrowymi pacjentów ze schizofrenią charakteryzuje obniżona motywacja do podejmowania aktywności fizycznej z powodu sedacji, objawów schizofrenii, w tym także lęku i depresji, niższego poziomu wykształcenia, braku doświadczenia w zakresie wykonywania ćwiczeń fizycznych, wycofania społecznego czy też objawów negatywnych choroby [69]. W celu zwiększenia ich motywacji istotne jest zatem, aby aerobowe ćwiczenia wysiłkowe mające wpłynąć na poprawę wydolności sercowo-naczyniowej pacjentów były nadzorowane przez wykwalifikowaną kadrę [69]. Niewątpliwą zaletą byłaby możliwość uczestniczenia chorych w zajęciach prowadzonych przez wyszkoloną w tym kierunku kadrę tak, by ćwiczenia były dostosowane do stanu somatycznego, wieku, sprawności i poziomu wydolności pacjenta.

Rekomendacje EPA dotyczące praktyki klinicznej stosowania aktywności fizycznej jako terapii wspomagającej w leczeniu osób chorych psychicznie są następujące [66]:

1. Aktywność fizyczna powinna być wykorzystywana w leczeniu łagodnego epizodu depresyjnego w celu poprawy objawów i sprawności fizycznej.
2. Aktywność fizyczna powinna być wykorzystywana w dodatkowej terapii (towarzyszącej lekom) zaburzeń z kręgu schizofrenii, poprawiając objawy, wpływając pozytywnie na zaburzenia poznawcze i na jakość życia.
3. Aktywność fizyczna powinna być stosowana do poprawy zdrowia fizycznego osób z poważnymi zaburzeniami psychicznymi.
4. Osoby z poważnymi zaburzeniami psychicznymi powinny być badane przesiewowo w celu poznania nawyków aktywności fizycznej.

Leczenie somatyczne

U wszystkich pacjentów ze schizofrenią i współistniejącymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka CVD należy podjąć intensywne działania prowadzące do ich ograniczenia, zwracając szczególną uwagę na przestrzeganie przez chorych zaleceń dotyczących stylu życia i farmakoterapii [70]. Dodatkowo u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (oszacowanego za pomocą karty ryzyka SCORE) należy bezzwłocznie wdrożyć intensywne działania prewencyjne, zrewidować leczenie przeciwpsychotyczne oraz skierować chorego pod opiekę specjalisty chorób wewnętrznych, diabetologa lub kardiologa, ponieważ w większości przypadków konieczne będzie rozpoczęcie odpowiedniej farmakoterapii (np. hipotensyjnej, hipolipemizującej czy przeciwcukrzycowej).

Nikotynizm

Pacjentom palącym tytoń w trakcie każdej wizyty należy powtarzać poradę dotyczącą zaprzestania palenia i łączyć ją z propozycją pomocy poprzez wizyty kontrolne i poradnictwo behawioralne, a także przez zastosowanie nikotynewej terapii zastępczej, warenikliny lub bupropionu, które mimo początkowych obaw okazały się skuteczne i bezpieczne także u pacjentów ze schizofrenią [71]. W wypadku bupropionu należy jednak uwzględnić ryzyko interakcji lekowych, np. z haloperydołem czy rysperydonem [71]. Po zaprzestaniu palenia pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi, które są metabolizowane przy udziale izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (np. olanzapiną, kłozapiną), mogą wymagać zmniejszenia dawki leku [72].

Nadwaga i otyłość

Należy dążyć do uzyskania prawidłowego BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) oraz obwodu pasa ($< 80 \text{ cm}$ u kobiet i $< 94 \text{ cm}$ u mężczyzn) za pomocą diety i aktywności fizycznej [2]. Weryfikacja terapii przeciwpsychotycznej jest zalecana u chorych z nadwagą lub otyłością, ale także u tych pacjentów z jeszcze prawidłową masą ciała, u których po

włączeniu leczenia przeciwpsychotycznego doszło do jej przyrostu $> 7\%$ w ciągu pierwszych 6 tygodni terapii [33]. U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy regularnie dokonywać oceny obecności innych czynników ryzyka CVD, w tym pozostałych składowych zespołu metabolicznego. U części chorych, zwłaszcza ze współistniejącymi dodatkowymi metabolicznymi czynnikami ryzyka, można rozważyć zastosowanie metforminy, dla której wykazano redukcję masy ciała, BMI i wskaźnika insulinooporności u pacjentów ze schizofrenią leczonych przeciwpsychotycznie [33, 47]. Takie wskazanie dla metforminy nie zostało jednak ujęte w *Charakterystyce produktu leczniczego* (ChPL).

Stany przedcukrzycowe i cukrzyca

Nieprawidłowa glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy

U pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo (*Impaired Fasting Glucose* – IFG; tj. glikemią na czczo ≥ 100 mg/dl) należy wykonać doustny test obciążenia glukozą w celu ewentualnego wykrycia cukrzycy lub upośledzonej tolerancji glukozy (*Impaired Glucose Tolerance* – IGT). U chorych z IFG lub IGT zaleca się redukcję masy ciała przez odpowiednie postępowanie dietetyczne i zwiększenie aktywności fizycznej. Należy także rozważyć zastosowanie metforminy w celu zahamowania progresji do cukrzycy typu 2 (wskazanie obecne w ChPL) [73]. Powinno się też rozważyć modyfikację leczenia przeciwpsychotycznego.

Cukrzyca typu 2

Zasady postępowania u pacjentów ze schizofrenią i cukrzycą typu 2 przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Zasady postępowania u pacjentów ze schizofrenią i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie [70, 73, 75, 76])

	Cukrzyca typu 2	Dyslipidemia		Nadciśnienie tętnicze
		Hipercholesterolemia	Dyslipidemia aterogenna	
Kryteria rozpoznania	glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (2 pomiary) lub glikemia po 2 godz. OGTT ≥ 200 mg/dl lub glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl + objawy hiperglikemii	przekroczenie stężenia LDL zalecanego w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz poniżej: Cele terapeutyczne) i/lub stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl ²	stężenie TG ≥ 150 mg/dl oraz stężenie HDL ≤ 40 mg/dl u mężczyzn i ≤ 48 mg/dl u kobiet oraz obecność małych gęstych LDL ⁴	SBP ≥ 140 mmHg i/lub DBP ≥ 90 mmHg (średnia z ≥ 2 pomiarów wykonanych w trakcie jednej wizyty; pomiary podczas ≥ 2 wizyt ⁵)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Rewizja terapii przeciwpyszotycznej				
Skierowanie pod opiekę specjalistyczną (specjalista chorób wewnętrznych, diabetolog, kardiolog)				
	Umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (patrz tab. 3)	Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą karty ryzyka SCORE (rys. 1) i przypisanie do odpowiedniej kategorii ryzyka (patrz tab. 3)		
Postępowanie	I. Modyfikacja stylu życia: dieta (w tym zwłaszcza: częste i regularne spożywanie posiłków, ograniczenie kaloryczności posiłków i spożycia węglowodanów łatwo przyswajalnych) redukcja masy ciała zwiększenie aktywności fizycznej II. Farmakoterapia: metformina metformina + inhibitor SGLT2 ¹ lub agonista receptora GLP-1 ¹ lub inny doustny lek przeciwcukrzycowy metformina + 2 leki doustne insulina bazowa + metformina i/lub inny lek doustny insulinoterapia złożona	I. Modyfikacja stylu życia, w tym zwłaszcza: ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i tłuszczów trans zwiększenie spożycia błonnika redukcja masy ciała stosowanie żywności funkcjonalnej (fitosterole) II. Farmakoterapia: u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – gdy przekroczone docelowe wartości LDL u pacjentów niskiego i umiarkowanego ryzyka – farmakoterapia do rozważenia w przypadku nieuzyskania kontroli za pomocą diety; obowiązkowo, gdy LDL ≥ 190 mg/dl statyny jako leki I rzutu w przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce – terapia skojarzona (w 1. kolejności: statyna + ezetymib)	Hipertriglicydemia I. Modyfikacja stylu życia, w tym zwłaszcza: redukcja masy ciała zwiększenie aktywności fizycznej ograniczenie spożycia alkoholu zmniejszenie spożycia węglowodanów, w tym cukrów prostych suplementacja kwasów omega-3 II. Farmakoterapia: u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z TG >200 mg/dl należy zastosować statynę jako lek I rzutu w celu redukcji ryzyka CVD w przypadku utrzymywania się u tych chorych podwyższonych stężeń TG pomimo terapii statyną należy rozważyć dołączenie kwasów omega-3 w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii – fibrat + kwasy omega-3 jako leczenie I rzutu w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki Niskie stężenie HDL Nie zaleca się farmakoterapii ukierunkowanej na zwiększenie stężenia HDL	I. Modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała dieta (w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli) zaprzestanie palenia tytoniu zwiększenie aktywności fizycznej II. Farmakoterapia: w przypadku SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg – farmakoterapia od momentu rozpoznania NT ⁵ w przypadku NT 1. stopnia (SBP 140–159 mmHg i/lub DBP 90–99 mmHg), bez współistniejących powikłań narządowych, cukrzycy lub jawnej CVD – farmakoterapia po 3–6 miesiącach modyfikacji stylu życia (gdy utrzymuje się SBP/DBP $\geq 140/90$ mmHg) i potwierdzeniu rozpoznania NT za pomocą ABPM lub pomiarów domowych u większości chorych leczenie I rzutu powinno obejmować ACE-I/ARB w skojarzeniu z antagonistą wapnia

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cele terapeutyczne	Cel ogólny: HbA _{1c} ≤7%	Docelowe stężenie LDL w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego: ryzyko bardzo wysokie: <55 mg/dl ³ ryzyko wysokie: <70 mg/dl ³ ryzyko umiarkowane: <100 mg/dl ryzyko niskie: <116 mg/dl	Osiągnięcie zalecanego stężenia LDL jest pierwszorzędowym celem leczenia	<140/90 mmHg u wszystkich pacjentów ≤130/80 mmHg u pacjentów dobrze tolerujących leczenie hipotensyjne
--------------------	--------------------------------------	--	--	---

¹ zalecane zwłaszcza w przypadku współistnienia CVD lub przewlekłej choroby nerek; mogą być preferowane także u pozostałych pacjentów ze schizofrenią, cukrzycą i nadwagą/otyłością, m.in. ze względu na korzystny wpływ na masę ciała

² stężenie cholesterolu LDL jest zalecane jako główny parametr lipidowy dla potrzeb rozpoznania i leczenia; stężenie cholesterolu całkowitego wykorzystywane jest do oceny za pomocą karty ryzyka SCORE

³ oraz redukcja o ≥ 50% wartości wyjściowej (u pacjentów nieprzyjmujących dotychczas leków obniżających stężenie LDL)

⁴ nieoceniane w rutynowym lipidogramie

⁵ w przypadku NT 3. stopnia (SBP ≥ 180 mmHg i/lub DBP ≥ 110 mmHg) rozpoznanie NT i włączenie farmakoterapii już na pierwszej wizycie

OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) – doustny test obciążenia glukozą; SGLT2 (Sodium-Glucose Co-transporter 2) – kotransporter sodowo-glukozowy 2; GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) – glukagonopodobny peptyd 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; LDL (Low-density Lipoprotein) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TG – triglicerydy; HDL (High-density Lipoprotein) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; NT – nadciśnienie tętnicze; SBP (Systolic Blood Pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (Diastolic Blood Pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CVD (Cardiovascular Disease) – choroba układu sercowo-naczyniowego; ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) – całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego; ACE-I (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (Angiotensin Receptor Blocker) – antagonist receptoru angiotensynowego

Dyslipidemia

Otyłość skojarzona jest przede wszystkim z dyslipidemią aterogenną, która stanowi składową zespołu metabolicznego. Leki przeciwpsychotyczne natomiast mogą zwiększać ryzyko zarówno dyslipidemii aterogennej, jak i hipercholesterolemii. Obie te postacie dyslipidemii mogą ze sobą współistnieć (dyslipidemia mieszana). Pierwszorzędowym celem terapii jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*Low-density Lipoprotein* – LDL), który jest najsilniejszym lipidowym czynnikiem ryzyka CVD. Jedyne wyjątek stanowią pacjenci z ciężką hipertriglicerydemią ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki w przypadku stężenia triglicerydów > 440 mg/dl, a zwłaszcza > 880 mg/dl – u tych chorych należy w pierwszej kolejności obniżyć

stężenie triglicerydów. Szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z dyslipidemią przedstawiono w tabeli 5.

Nadciśnienie tętnicze

Zasady postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono w tabeli 5.

Podsumowanie

Częste występowanie zaburzeń metabolicznych i schorzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych na schizofrenię powoduje konieczność oceny ryzyka i monitorowania parametrów metabolicznych u każdego pacjenta. W celu redukcji ryzyka występowania tych zaburzeń należy:

- wybierać leki przeciwpsychotyczne o niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych,
- w razie konieczności użycia leku przeciwpsychotycznego zwiększającego ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych – stosować najniższą skuteczną dawkę (w razie wystąpienia zaburzeń metabolicznych konieczna jest modyfikacja leczenia farmakologicznego przez zmniejszenie dawki leku i zastosowanie innego leku przeciwpsychotycznego o niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych, natomiast przy dobrej skuteczności takiej terapii skojarzonej należy rozważyć całkowite odejście od leku zwiększającego ryzyko zaburzeń metabolicznych i stosowanie nowo wprowadzonego leku o niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych w monoterapii),
- podejmować intensywne działania w celu ograniczenia palenia tytoniu, nadużywania alkoholu i stosowania substancji psychoaktywnych przez pacjentów oraz wprowadzenia właściwych nawyków do stylu życia dotyczących regularnej aktywności fizycznej i zdrowego sposobu odżywiania się.

Pacjentów z wysokim ryzykiem zaburzeń metabolicznych i schorzeń sercowo-naczyniowych należy skierować pod opiekę specjalisty chorób wewnętrznych, diabetologa lub kardiologa w celu wdrożenia działań prewencyjnych, a w przypadku już obecnych zaburzeń metabolicznych lub schorzeń układu sercowo-naczyniowego w celu wdrożenia odpowiedniej farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Casey D, Hansen T. *Excessive morbidity and mortality in schizophrenia*. W: Meyer J, Nasrallah H. red. *Medical illness and schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003. S. 13–34.
2. Dixon L, Postardo L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. *The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health*. J. Nerv. Ment. Dis. 1999; 187(8): 496–502.
3. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A i wsp. *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study)*. Lancet 2009; 374(9690): 620–627.
4. Rabe-Jabłońska J. *Występowanie, chorobowość i śmiertelność z powodu zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Ograniczenia terapeutyczne i wybór właściwego leku przeciwpyschotycznego*. Psychiatria 2006; 3(4): 148–153.
5. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. *The metabolic syndrome – A new worldwide definition*. Lancet 2005; 366(9491): 1059–1062.
6. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. *Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients*. Schizophr. Bull. 2013; 39(2): 295–305.
7. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG, King M, Larsen J i wsp. *Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness*. JAMA Psychiatry 2015; 72(2): 143.
8. Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P i wsp. *Excess mortality in persons with severe mental disorders: A multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas*. World Psychiatry 2017; 16(1): 30–40.
9. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M i wsp. *The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials*. World Psychiatry 2019; 18(1): 53–66.
10. Dasgupta A, Singh OP, Rout JK, Saha T, Mandal S. *Insulin resistance and metabolic profile in antipsychotic naïve schizophrenia patients*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34(7): 1202–1207.
11. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. *The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia*. Life Sci. 2004; 74(16): 1999–2008.
12. Konarzewska B, Stefańska E, Wendołowicz A, Cwalina U, Golonko A, Małus A i wsp. *Visceral obesity in normal-weight patients suffering from chronic schizophrenia*. BMC Psychiatry 2014; 14(1): 35.
13. Guest PC, Wang L, Harris LW, Burling K, Levin Y, Ernst A i wsp. *Increased levels of circulating insulin-related peptides in first-onset, antipsychotic naïve schizophrenia patients*. Mol. Psychiatry 2010; 15(2): 118–119.
14. Bradley AJ, Dinan TG. *Review: A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: Implications for mortality*. J. Psychopharmacol. 2010; 24(Suppl 4): 91–118.
15. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. *Somatic comorbidity in schizophrenia: Some possible biological mechanisms across the life span*. Schizophr. Bull. 2016; 42(6): 1316–1319.
16. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(2): 284–289.

17. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC i wsp. *Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors*. Am. J. Hum. Genet. 2013; 92(2): 197–209.
18. Wichniak A, Skowerska A, Chojnacka-Wójtowicz J, Tafiński T, Wierzbicka A, Jernajczyk W i wsp. *Actigraphic monitoring of activity and rest in schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45(10): 1381–1386.
19. Wichniak A, Waliniowska E, Wierzbicka A, Czasak K, Musińska I, Szatkowska E i wsp. *Jakość snu i senność w ciągu dnia w zaburzeniach psychiatrycznych z kręgu schizofrenii w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi*. Psychiatr. Pol. 2009; 43(2): 193–202.
20. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. *Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: Systematic review and meta-analysis of screening practices*. Psychol. Med. 2012; 42(1): 125–147.
21. Saxena S, Maj M. *Physical health of people with severe mental disorders: Leave no one behind*. World Psychiatry 2017; 16(1): 1–2.
22. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS i wsp. *Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline*. Schizophr. Res. 2006; 86(1–3): 15–22.
23. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. *Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare*. Br. J. Psychiatry 2009; 195(6): 545–550.
24. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. *Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2009; 66(7): 713.
25. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M i wsp. *Safety, tolerability, and risks associated with first – and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review*. Ther. Clin. Risk Manag. 2017; 13: 757–777.
26. Kahl KG. *Direct and indirect effects of psychopharmacological treatment on the cardiovascular system*. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2018; 36(1): 1.
27. Fang F, Sun H, Wang Z, Ren M, Calabrese JR, Gao K. *Antipsychotic drug-induced somnolence: Incidence, mechanisms, and management*. CNS Drugs 2016; 30(9): 845–867.
28. Schatzberg A, Nemeroff C. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. 5th ed*. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2017.
29. Sifakis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. *Antipsychotic Drugs: From receptor-binding profiles to metabolic side effects*. Curr. Neuropharmacol. 2018; 16(8): 1210–1223.
30. Chen J, Huang X-F, Shao R, Chen C, Deng C. *Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes*. Front. Neurosci. 2017; 11: 643.
31. Whicher CA, Price HC, Holt RIG. *Mechanisms in endocrinology: Antipsychotic medication and type 2 diabetes and impaired glucose regulation*. Eur. J. Endocrinol. 2018; 178(6): R245–258.
32. Frankel JS, Schwartz TL. *Brexipiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2017; 7(1): 29–41.
33. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. *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.
34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i wsp. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur. Heart J. 2016; 37(29): 2315–2381.

35. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM i wsp. *Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level*. World Psychiatry 2011; 10(2): 138–151.
36. Cohn TA, Sernyak MJ. *Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications*. Can. J. Psychiatry 2006; 51(8): 492–501.
37. Jarema M. *Leczenie farmakologiczne schizofrenii. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 1–54.
38. Tylec A, Skalecki M, Ziemecki P, Brzozowska A, Dubas-Ślemp H, Kucharska K. *Analiza czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji osób leczonych z powodu schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2018; Online First nr 122: 1–15.
39. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, Bartuś S, Chwojncki K, Drygas W i wsp. *Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski*. Kardiol. Pol. 2015; 73(10): 958–961.
40. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L i wsp. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur. Heart J. 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
41. Heitzman J. *Leki przeciwpsychotyczne a zaburzenia metaboliczne*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2011; 27(1): 37–42.
42. Penninx BWJH, Lange SMM. *Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications*. Dialogues Clin. Neurosci. 2018; 20(1): 63–73.
43. Pringsheim T, Kelly M, Urness D, Teehan M, Ismail Z, Gardner D. *Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia*. Can. J. Psychiatry 2017; 62(9): 673–683.
44. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
45. Andrade C. *Cardiometabolic risks in schizophrenia and directions for intervention, 3: psychopharmacological interventions*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77(09): e1090–1094.
46. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW i wsp. *Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Schizophr. Bull. 2014; 40(6): 1385–1403.
47. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. *Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: A systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry 2016; 16(1): 341.
48. Bradshaw T, Mairs H. *Obesity and serious mental ill health: A critical review of the literature*. Healthcare 2014; 2(2): 166–182.
49. Choi Y-J. *Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Sci. World J. 2015; 2015: 1–10.
50. Jeon S, Kim Y-K. *Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome*. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(10): 2174.
51. Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. *Practical guidance on the use of lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia*. Neurol. Ther. 2019; 1–16.
52. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. *Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia – A systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120(2): 85–96.

53. Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. *All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: Pooled analyses of up to 10 population based cohorts.* BMJ. 2015; 350: h384.
54. Siris SG. *Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients.* Schizophr. Bull. 1990; 16(1): 111–22.
55. Green AI, Brunette MF, Dawson R, Buckley P, Wallace AE, Hafez H i wsp. *Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder.* J. Clin. Psychiatry 2015; 76(10): 1359–1365.
56. Lingford-Hughes A, Welch S, Peters L, Nutt D. *BAP updated guidelines: Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: Recommendations from BAP.* J. Psychopharmacol. 2012; 26(7): 899–952.
57. National Institute for Health and Care Excellence. *Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence.* NICE Clin. Guidel. 2011; 115: 1–51.
58. Bennett ME, Wilson AL, Genderson M, Saperstein AM. *Smoking cessation in people with schizophrenia.* Curr. Drug Abuse Rev. 2013; 6(3): 180–190.
59. Tidey JW, Miller ME. *Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness.* BMJ. 2015; 351: h4065.
60. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota.* Nature 2012; 489(7415): 220–230.
61. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. *Towards a more comprehensive concept for prebiotics.* Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12(5): 303–310.
62. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA i wsp. *Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association.* Med. Sci. Sports Exerc. 2007; 39(8): 1423–1434.
63. World Health Organization. *Physical Activity and Adults factsheet.* WHO; 2015. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/ (dostęp: 10.08.2019).
64. Lebiecka Z, Łopuszko A, Rudkowski K, Dańczura E. *Effects of physical activity on treatment of schizophrenia.* Arch. Psychiatry Psychother. 2019; 21(1): 28–35.
65. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. *A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients.* Psychol. Med. 2015; 45(7): 1343–1361.
66. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M i wsp. *EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: A meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental.* Eur. Psychiatry 2018; 54: 124–44.
67. Soundy A, Freeman P, Stubbs B, Probst M, Vancampfort D. *The value of social support to encourage people with schizophrenia to engage in physical activity: An international insight from specialist mental health physiotherapists.* J. Ment. Heal. 2014; 23(5): 256–260.
68. Keller-Varady K, Hasan A, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Adom̄ent B, Wobrock T i wsp. *Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: Differences and similarities.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2016; 266(5): 461–473.
69. Tumiel EK, Lew-Starowicz M, Wichniak A, Jarema M. *Non-pharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia – A systematic review.* Front. Psychiatry 2019; 10: 566.
70. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H i wsp. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur. Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058.

71. Shawen AE, Drayton SJ. *Review of pharmacotherapy for smoking cessation in patients with schizophrenia*. Ment. Health Clin. 2018; 8(2): 78–85.
72. R  ther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A i wsp. *EPA Guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness*. Eur. Psychiatry 2014; 29(2): 65–82.
73. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Zalecenia kliniczne dotycz ce postępowania u chorych na cukrzycę 2019*. Diabetol. Prakt. 2015; 5(1): 1–100.
74. Javitt DC. *Balancing therapeutic safety and efficacy to improve clinical and economic outcomes in schizophrenia: A clinical overview*. Am. J. Manag. Care 2014; 20(8): S160–165.
75. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A i wsp. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok*. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019; 5(1): 1–86.
76. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i wsp. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. Eur. Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104.

Otrzymano: 29.09.2019

Zrecenzowano: 2.10.2019

Otrzymano po poprawie: 15.10.2019

Przyjęto do druku: 19.10.2019

Adres: Adam Wichniak

III Klinika Psychiatryczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii

02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

e-mail: wichniak@ipin.edu.pl