



## Kwetiapina – atypowy neuroleptyk o umiarkowanym wpływie na metabolizm węglowodanów i tłuszczów\*

*Quetiapine – atypical neuroleptic with a moderate effect on carbohydrate and lipid metabolism*

TADEUSZ PIETRAS

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Kwetiapina jest atypowym neuroleptykiem – pochodną benzotiazepiny, która wykazuje potwierdzoną skuteczność w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

**Poglądy.** Neuroleptyki atypowe mogą być przyczyną zespołu metabolicznego, w skład którego wchodzi otyłość, nietolerancja glukozy, hiperinsulinemia i zaburzenia gospodarki lipidowej. W przeciwieństwie do klozapiny i olanzapiny, kwetiapina tylko w niewielkim stopniu nasila składowe zespołu metabolicznego. Lek ten w stopniu nieznacznie lub umiarkowanie wpływa na masę ciała oraz na stężenie glukozy, cholesterolu i triglicerydów we krwi.

**Wnioski.** Kwetiapina wydaje się lekiem przydatnym w terapii psychoz u pacjentów z ryzykiem chorób serca i miażdżycy.

### SUMMARY

**Objectives.** Quetiapine, a benzothiazepine derivative, is an atypical antipsychotic with confirmed efficacy in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder.

**Review.** Atypical neuroleptics may be the cause of the metabolic syndrome including obesity, glucose intolerance, hyperinsulinism, and serum lipid disturbances. In contradistinction to olanzapine and clozapine, quetiapine aggravates the metabolic syndrome constituents to a small degree only. Both the clozapine and olanzapine treatment is associated with the highest risk for the metabolic syndrome incidence and subsequent cardiac disease. Quetiapine generally shows low to moderate levels of mean weight gain, as well as of blood glucose, triglycerides, and cholesterol concentrations.

**Conclusions.** Quetiapine seems to be an effective neuroleptic in the treatment of psychotic disorders in patients at risk for atherosclerosis and cardiac disease.

---

**Słowa kluczowe:** kwetiapina / neuroleptyki drugiej generacji / zespół metaboliczny

**Key words:** quetiapine / second generation neuroleptics / metabolic syndrome

---

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (klozapina, kwetiapina, olanzapina, amisulpryd, risperidon, ziprazidon, aripiprazol) są często uważane za leki pierwszego rzutu w leczeniu psychoz schizofrenicznych ze względu na zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych i na zmniejszoną częstość objawów pozapiramidowych, w tym późnych dyskinez [1, 2]. Niestety, zastosowanie atypowych leków neuroleptycznych wiąże się z takimi objawami niepożądanymi, jak: nadwaga i otyłość, cukrzyca typu II, zaburzenia gospodarki lipidowej czy hiperprolaktynemia [3, 4]. Zaburzenia metaboliczne zwiększają zapadalność, chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia w grupie osób chorych na schizofrenię [3, 4]. Stanowi to duży problem w stosowaniu tej grupy leków, zwłaszcza przy wieloletniej konieczności ich przyjmowania.

Szczególne zainteresowanie budzi kwetiapina – neuroleptyk o budowie chemicznej zbliżonej do budowy klozapiny i olanzapiny. Klozapina jako „lek ostatniej szansy”, a zarazem najbardziej skuteczny klinicznie lek przeciwpsychotyczny, może uszkadzać szpik i w znacznym stopniu

sprzyja zaburzeniom metabolicznym [4]. Olanzapina, podobnie jak klozapina, może potencjalnie wpływać na rozwój cukrzycy, otyłości i zaburzeń lipidowych [4, 5]. Kwetiapina w znacznie mniejszym stopniu sprzyja rozwojowi (ujawnieniu) zespołu metabolicznego. W związku z procesami wytoczonymi przez chorych producentowi olanzapiny w USA warto zwrócić uwagę na lek o podobnym profilu klinicznym do klozapiny i olanzapiny, lecz w mniejszym stopniu zaburzającym gospodarkę metaboliczną ustroju. Należy jednak pamiętać, że wybór leku zależy od rachunku zysków i strat, a potencjalny wpływ ujawniający zespół metaboliczny nie jest jedyną zmienną, którą należy uwzględnić.

Opublikowane w 2005 r. badania BOLDER1 i BOLDER2 wykazały znaczną skuteczność kwetiapiny w monoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego i typu drugiego w dawce 300 i 600 mg na dobę [6, 7]. Badania wykonano wielośrodkowo w podwójnie ślepej próbie u 524 osób. Dawka 300 mg okazała się być równie skuteczna, jak dawka 600 mg. Poprawa kliniczna dotyczyła zarówno wyników skali MADRS, Skali Depresji Hamiltona,

---

\* Praca finansowana z tematu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 502-11-046. Autor oświadcza, że przygotowanie pracy nie wiązało się ze współpracą stwarzającą konflikt interesów.

jak i jakości życia, myśli samobójczych, subiektywnych trudności w koncentracji, oraz zaburzeń snu [6, 7]. Znacznie szersze rozpowszechnienie choroby afektywnej dwubiegunowej, niż uważano kilka lat temu [8], czyni kwetiapinę w świetle opublikowanych badań i procedur rejestracyjnych FDI ważnym lekiem stosowanym zarówno w schizofrenii, jak i w monoterapii zaburzeń nastroju [6, 7]. Potencjalnie szerokie zastosowanie neuroleptyku drugiej generacji zależy nie tylko od dobrego profilu psychotropowego i od wyników randomizowanych badań klinicznych w podwójnie ślepej próbie, lecz także od możliwych powikłań metabolicznych po zażyciu leku i od skutków ubocznych przy wieloletnim stosowaniu. Atypowe leki przeciwpsychotyczne, mimo że nie wywołują objawów pozapiramidowych, sprzyjają ujawnieniu lub zaostrzeniu niektórych składowych, tzw. zespołu metabolicznego. Kwetiapina wydaje się neuroleptykiem o niewielkim wpływie na składowe zespołu metabolicznego [6, 7, 8].

## ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny jest to współwystępowanie otyłości brzusznej, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń lipidowych. Wszystkie składowe zespołu metabolicznego są ważnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, udarów mózgu oraz ich powikłań (nagłej śmierci sercowej, niewydolności serca, udarów mózgu, poudarowych deficytów neuropsychologicznych, w tym afazji i otępienia naczyniowego) [9]. Zgodnie z wytycznymi IDF, w celu rozpoznania zespołu metabolicznego, należy stwierdzić:

1. otyłość centralną (zdefiniowaną jako obwód w talii  $\geq 94$  cm u Europejczyków i  $\geq 80$  cm u Europejki)
2. oraz dwa z czterech następujących czynników:
  - zwiększone stężenie triglicerydów – powyżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie tego zaburzenia
  - zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl (1 mmol/l) u mężczyzn i poniżej 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia
  - podwyższone ciśnienie tętnicze – skurczowe  $\geq 130$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mmHg, lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego
  - zwiększone stężenie glukozy na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu drugiego. Przy stężeniu glukozy na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) zaleca się test obciążeniowy glukozą

Należy zwrócić uwagę, że warunkiem koniecznym do rozpoznania zespołu metabolicznego jest otyłość brzuszna mierzona jako obwód talii większy od 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet rasy białej [9]. Zespołowi metabolicznemu towarzyszy wiele innych zmian biochemicznych, nie ujętych w definicji, sprzyjających rozwojowi miażdżycy i powikłań narządowym. Zaburzeniami tymi są: zwiększenie stężenia insuliny na czczo, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, miokroalbuminuria, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zwiększenie stężenia niektórych cytokin prozapalnych, takich jak interleukina szоста (IL-6) lub czynnik martwiczy nowotworów

(TNF- $\alpha$ ), zmniejszenie stężenia adiponektyny w osoczu, zaburzenia w kaskadzie krzepnięcia krwi [9, 10]. Powstaje pytanie, czy zespół metaboliczny stanowi rzeczywisty i jednolity zespół kliniczny, czy też wynika z częstego występowania w populacji jego składowych (otyłości, nadciśnienia, zaburzeń lipidowych, nietolerancji glukozy, cukrzycy). W polskiej populacji wg ostatnich badań Zdrojewskiego i wsp. otyłość brzuszna występuje u 27,3% populacji, hipertriglicerydemia u 30% populacji, niskie stężenie HDL u 23,3% populacji, nadciśnienie tętnicze u 57,9% populacji, hiperglikemia u 8,8% populacji [11]. Oznacza to, że zespół metaboliczny występuje w Polsce u 20,3% populacji. Nawet jeśli założyć, że poszczególne składowe zespołu metabolicznego są zdarzeniami niezależnymi – to i tak częstość współwystępowania składowych zespołu stanowi znaczący problem. Składowe zespołu powiązane są jednak zależnościami przyczynowo-skutkowymi, wśród których osiowe znaczenie posiada nieprawidłowa dystrybucja tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej korelująca ze wszystkimi pozostałymi kryteriami zespołu. Innym elementem łączącym składowe jest prawdopodobnie insulinooporność na poziomie receptora insulinowego w postaci nieprawidłowej fosforylacji białka receptora, substratu receptora IRS-1 i aktywności kinaz białkowych [12, 13].

Zespół metaboliczny występuje częściej (nawet przed użyciem neuroleptyków) w populacji chorych na chorobę afektywną dwubiegunową [14] i u chorych na schizofrenię [15], niż w populacji ogólnej. Zapobieganie chorobom układu krążenia stanowi zatem ważne zagadnienie kliniczne u chorych psychicznie, zwłaszcza, że częstość uzależnienia od nikotyny jest w tej grupie również większa, w porównaniu do populacji osób zdrowych. Zastosowanie leków atypowych może zatem budzić pewien niepokój z powodu niekorzystnego wpływu leków na zaburzenia metaboliczne. Poszukiwanie neuroleptyku nienasilającego zespołu metabolicznego jest obecnie kluczowym celem farmakoterapii psychoz schizofrenicznych i choroby afektywnej dwubiegunowej.

## KWETIAPINA A PRZYROST MASY CIAŁA

Przyrost masy ciała jest częstym objawem niepożądanym po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Uważa się, że polekowy wzrost dystrybucji tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej jest czynnikiem zapoczątkowującym wystąpienie poneuroleptycznego zespołu metabolicznego. Nadwaga lub otyłość występuje u 40–60% chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami drugiej generacji [16]. Patomechanizm tego zjawiska jest prawdopodobnie bardzo złożony i mało poznany. Wiadomo, że oddziaływanie leków na ośrodkowe receptory  $D_2$ ,  $5HT_{2C}$  i  $H_1$  wzmacnia apetyt i wtórnie wywołuje wzrost masy ciała [16]. Również regulacja wydzielania melanokortyny, neuropeptydu Y, leptyny i oreksyn posiada związek z ośrodkową regulacją apetytu po neuroleptykach [17]. Ostatnio zwrócono uwagę, że atypowe neuroleptyki wpływają na osoczowo poziom żołądkowego hormonu greliny regulującego apetyt, oraz na ośrodkowe wydzielanie neuropeptydu Y i leptyny [18]. W wytłumaczeniu poneuroleptycznego mechanizmu otyłości bierze się również pod uwagę wpływ receptorów  $D_2$ ,  $5HT_{2C}$ , i  $H_1$  na trzustkowe wydzielanie insuliny oraz na

mechanizmy transmisji wewnątrzkomórkowego sygnału od kinazy tyrozynowej receptora insulinowego aż po czynniki transkrypcyjne i ekspresję białek [4].

W badaniach na myszach rasy C57BL/6J wykazano, że podawanie przez cztery tygodnie różnych neuroleptyków drugiej generacji zwiększa masę ciała po zastosowaniu olanzapiny i w mniejszym stopniu risperidonu. Ziprazidon i kwetiapina nie wywoływały istotnie statystycznego wzrostu masy ciała, mimo że po wszystkich zastosowanych lekach, z wyjątkiem ziprazidonu, stwierdzono wzrost apetytu u zwierząt [19].

Kwetiapina, w przeciwieństwie do klozapiny i olanzapiny, powoduje tylko minimalny wzrost masy ciała niezależny od użytej dawki leku. W pracy podsumowującej badania kliniczne nad kwetiapiną wynika, że średni wzrost masy ciała po 5–6 tygodniach przyjmowania leku wynosił 2,08 kg, a po roku 2,77 [20]. Brecher i wsp. wykazali, że średni wzrost masy ciała wynosił 0,36 kg w ciągu 1–4 tygodni stosowania leku, 1,58 kg w ciągu 9–13 tygodni i 1,53 kg w ciągu 40–52 tygodni [za 20]. Bobes i wsp. [21] wykazali, że wzrost masy ciała większy niż 7% wystąpił u 45,7% osób przyjmujących olanzapinę, u 30,6% risperidon, u 22,4% haloperidol oraz u 0% kwetiapinę. W badaniach BOLDER wykazano, że kwetiapina w dawce 600 mg na dobę spowodowała średni wzrost masy ciała 1,6 kg, w dawce 300 mg 1 kg, zaś placebo 0,2 kg [6, 7]. Oznacza to, że wzrost masy ciała równy i większy 7% stwierdzono u 9% pacjentów przyjmujących dawkę 600 mg, 8,5% dawkę 300 mg i u 1,7% w grupie z placebo [6, 7]. W 2005 r. opublikowano porównawcze wielośrodkowe badanie w podwójnie ślepej próbie olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, perfenazyny i ziprazidonu – badanie CATIE [22]. W badaniu wykazano, że wzrost masy ciała większy niż 7% wystąpił aż u 30% osób przyjmujących olanzapinę, u 16% kwetiapinę, 14% risperidon, 12% perfenazynę i u 7% ziprazidon [22]. Wzrost masy ciała zatem w przypadku zastosowania kwetiapiny jest znacznie mniejszy, niż po olanzapinie i porównywalny z innymi neuroleptykami atypowymi [22].

## **KWETIAPINA A HIPERGLIKEMIA I CUKRZYCA TYPU DRUGIEGO**

Cukrzyca typu II wg amerykańskich badań epidemiologicznych występuje u 1,1% ludzi w wieku 20–39 lat, 3,9% w wieku 40–49 lat, 8% w wieku 50–59 lat, 12,6% w grupie 60–74 lata i aż u 13,2% osób powyżej 75 roku życia [23]. W Polsce nietolerancja glukozy i cukrzyca występują wg badania NATPOL u 8,8% populacji [11]. Cukrzyca typu II rozwija się na skutek interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. W wyniku tej interakcji następuje pierwotna insulinooporność. Polega ona na nieprawidłowej odpowiedzi receptora insulinowego na insulinę, czyli na zaburzonej fosforylacji i zmniejszonej aktywności receptora insulinowego, oraz jego substratu białka IRS-1, a także innych białek pośredniczących w wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału (PI 3-kinazy, 70k S6 kinazy, białek ras, raf, kinaz MAP i czynników transkrypcyjnych) [12, 13]. Czynniki wpływające na treonionowo/serynową fosforylację białka IRS-1 (białko to prawidłowo fosforylowane jest na resztach tyrozynowych przez kinazę receptora dla insuliny)

hamują odpowiedź receptora na insulinę. Czynniki te są m.in. angiotensyna II, hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową, endoteliny, prozapalne cytokiny. Insulinooporność wtórnie nasila wydzielanie insuliny przez wyspy trzustkowe, aż do momentu wyczerpania zdolności kompensacyjnych narządu endokrynnego i wtórnego braku insuliny [12, 13]. Neuroleptyki atypowe mogą interferować poprzez mechanizmy receptorowe zarówno z fosforylacją białka IRS-1, jak i wpływać na uwalnianie insuliny [4]. Są to jednak słabo potwierdzone hipotezy wymagające empirycznej weryfikacji na poziomie molekularnym.

Cukrzyca typu II występuje częściej w populacji osób chorych na schizofrenię i na chorobę afektywną dwubiegunową, nawet u osób nieleczonych wcześniej neuroleptykami [14, 15], oraz w znacznie większym stopniu leczonych [4]. W 2003 r. Kabinoff i wsp. [24] dokonali podsumowania prac na temat względnego ryzyka cukrzycy u chorych przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Ryzyko względne dla klozapiny wyniosło 3,3 (95% CI 1,4–8,0), olanzapiny 3,3 (95% CI 2,6–3,5), risperidonu 3,4 (95% CI 3,1–3,8), tiorydazyny 4,2 (95% CI 3,2–5,5), haloperidolu 3,1 (95% CI 2,6–3,7), kwetiapiny natomiast 1,7 (95% CI 1,2–1,4). W badaniu BOLDER na grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową średnie stężenie glukozy w surowicy w grupie z placebo wynosiło 86 mg/dl ( $S = 12$ ), w grupie otrzymującej 600 mg leku – 86 mg/dl ( $SD = 13$ ), natomiast 300 mg leku na dobę – 87 mg/dl ( $SD = 15$ ) [6, 7]. Zatem nie wykazano wpływu kwetiapiny na ujawnienie cukrzycy [6, 7]. W 2004 r. Lesile i wsp. opublikowali badania porównawcze nad skutecznością olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, perfenazyny i ziprazidonu [25]. W badaniu tym oceniano także ryzyko cukrzycy u osób przyjmujących wymienione neuroleptyki [25]. Dla klozapiny ryzyko względne wyniosło 1,57, dla olanzapiny 1,15, kwetiapiny 1,20 i risperidonu 1,01 [25]. Tylko dla klozapiny i olanzapiny wykazano istotność statystyczną względem grupy kontrolnej. Kolejne badanie (retrospektywne) przeprowadzone na analizie 2 mln. osób zdrowych lub przyjmujących atypowe neuroleptyki wykazało, że w przypadku olanzapiny ryzyko względne wynosi 1,426 (95% CI 1,046–1,955), risperidonu 0,660 (95% CI 0,311–1,408), klasycznych neuroleptyków 1,049 (95% CI 0,688–1,613), kwetiapiny natomiast 0,976 (95% CI 0,422–2,271) [26]. Tylko w przypadku olanzapiny uzyskano istotność statystyczną wzrostu ryzyka cukrzycy wobec grupy kontrolnej [26]. We wspomnianym badaniu CATIE przyjmowanie olanzapiny zwiększało stężenie glukozy we krwi średnio o  $15,0 \pm 2,8$  mg/dl, kwetiapiny o  $6,8 \pm 2,5$ , risperidonu o  $6,7 \pm 2,0$ , perfenazyny o  $5,2 \pm 2,0$ , ziprazidonu natomiast o  $2,3 \pm 3,9$  [22]. Procent glikozylowanej hemoglobiny zwiększał się w stosunku do wartości początkowej o  $0,41 \pm 0,09$  w przypadku stosowania olanzapiny, o  $0,05 \pm 0,05$  kwetiapiny, o  $0,08 \pm 0,04$  risperidonu, o  $0,10 \pm 0,06$  perfenazyny i o  $-0,10 \pm 0,04$  w przypadku przyjmowania ziprazidonu.

## **KWETIAPINA A ZABURZENIA LIPIDOWE**

Kolejnym elementem zespołu metabolicznego są zaburzenia lipidowe: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia i niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [4]. Hipercholesterolemia wg badań POL-MONICA dotyczyła w 1993 r.

ok. 65% populacji polskiej w średnim wieku [27]. Podwyższone stężenie triglicerydów stwierdzono w badaniach POL-MONICA w roku 1996 u 16% mężczyzn i 6% kobiet. Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL stwierdzono u 11% mężczyzn i 4% kobiet [27]. Wyniki tych badań odbiegają znacznie od wyników cytowanych wcześniej prac Zdrojewskiego [11]. Nie ulega jednak wątpliwości, że zaburzenia lipidowe są najbardziej rozpowszechnionym składnikiem zespołu metabolicznego w populacji polskiej. W zespole metabolicznym prawdopodobnie insulinooporność i hiperinsulinemia wtórnie wpływają na metabolizm lipoprotein, w tym apolipoproteiny B, apolipoproteiny E i aktywność lipazy lipoproteinowej [28]. Tkanka tłuszczowa w jamie brzusznej wytwarza liczne mediatory wpływające niekorzystnie na profil lipidowy, w tym adiponektynę i liczne cytokiny prozapalne [28].

Wpływ atypowych leków przeciwpsychotycznych na stężenie cholesterolu i triglicerydów jest stosunkowo mniej poznany, niż wpływ na masę ciała i tolerancję glukozy. W 2003 r. wykazano zróżnicowany wpływ atypowych neuroleptyków na profil lipidowy. W badaniu Atmaca i wsp. w grupach po 14 chorych podawano klozapinę, albo olanzapinę, kwetiapinę, risperidon, albo placebo [29]. Okazało się, że pacjenci przyjmujący klozapinę i olanzapinę charakteryzowali się podwyższonym stężeniem triglicerydów, w porównaniu z grupą kontrolną. Kwetiapina i risperidon nie wpływały na profil lipidowy. Interesujące jest, że wzrost stężenia triglicerydów korelował ze wzrostem masy ciała i stężeniem leptyny we krwi [30]. W retrospektywnym badaniu u 590 chorych przyjmujących leki atypowe wykazano tylko wpływ klozapiny i olanzapiny na stężenie triglicerydów. Grupy pacjentów przyjmujące kwetiapinę bądź risperidon nie różniły się od grupy kontrolnej [30]. We wspomnianym badaniu CATIE wykazano, że średnie stężenie cholesterolu zwiększyło się wobec wartości wyjściowej o  $9,7 \pm 2,1$  u chorych przyjmujących olanzapinę, o  $5,3 \pm 2,1$  kwetiapinę,  $-2,1 \pm 1,9$  risperidon,  $0,5 \pm 2,3$  perfenazynę i  $-9,2 \pm 5,2$  ziprazidon [22]. Stężenie triglicerydów wobec wartości wyjściowej zmieniło się średnio o  $42,9 \pm 8,4$  mg/dl w przypadku olanzapiny, o  $19,2 \pm 10,6$  kwetiapiny,  $-2,6 \pm 6,3$  risperidonu,  $8,3 \pm 11,5$  perfenazyny i o  $-18,1 \pm 9,4$  ziprazidonu [22]. Badanie CATIE wykazało zatem, że kwetiapina posiada mniejszy wpływ na profil lipidowy niż olanzapina, lecz większy niż risperidon i ziprazidon.

## ZAKOŃCZENIE

Spośród leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji o budowie zbliżonej do klozapiny (klozapina, kwetiapina i olanzapina) najmniej niekorzystne działanie wykazuje kwetiapina. Podobnie do kwetiapiny, niewielki wpływ na zespół metaboliczny wywierają risperidon i ziprazidon. Ziprazidon może jednak wydłużać odstęp QTc zwiększając ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* [31]. Risperidon, w większych dawkach, może nasilać objawy pozapiramidowe i zwiększać stężenie prolaktyny [32]. Kwetiapina wykazuje nieznaczny tylko wpływ zarówno na odstęp QTc, jak i stężenie prolaktyny oraz na objawy pozapiramidowe [33]. W kontekście potencjalnego zastosowa-

nia terapeutycznego kwetiapiny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (co wykazało badanie BOLDER [6, 7]), lek ten wydaje się mieć zrównoważony profil metaboliczny [33]. Chorzy ci, w porównaniu z osobami zdrowymi psychicznie, chorują na choroby wewnętrzne częściej, ciężiej i bardzo często są niedostatecznie diagnozowani i leczeni [34]. Stąd zwrócenie uwagi na profil metaboliczny leku należy do ważnych zadań współczesnej farmakoterapii psychoz schizofrenicznych i choroby afektywnej dwubiegunowej. Należy jednak pamiętać, że o wyborze danego leku decyduje indywidualny rachunek potencjalnych zysków i strat.

## PIŚMIENNICTWO

1. Remington G. Understanding antipsychotic „atypicality”: a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 275–84.
2. Luks M, Rzewuska M, Ziółkowska A, Kuczyński W. Przyrost masy ciała związany z lekami antypsychotycznymi. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2001; 1: 113–25.
3. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2001; 1: 3–36.
4. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (supl 1): 1–93.
5. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26: 1936–46.
6. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–60.
7. Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (supl 5): 26–33.
8. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 914–21.
9. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM, Aschner P, Balkau B, Bennett P, Boyko E, Brunzell J, Chan J, DeFronzo R, Despres J-P, Groop L, Laakso M, Mbanya JC, Pan CY, Ramachandran A, Standl E, Stern M, Tuomilehto J, Unwin N, Lefebvre P, Barter P, Matsuzawa Y. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005; [www.idf.org](http://www.idf.org).
10. Boehm BO, Claudi-Boehm S. The metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 240: 3–13.
11. Zdrojewski T, Kozińska-Kąkol K, Chwojnacki K, Szpakowski P, Konarski R, Wyrzykowski B. Arm circumference in adults in Poland as an important factor influencing the accuracy of blood pressure readings. *Blood Press Monit* 2005; 10: 73–7.
12. Yamagishi S, Nakamura K, Jinnouchi Y, Takenaka K, Imaizumi T. Molecular mechanisms for vascular injury in the metabolic syndrome. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31: 123–9.
13. Sharma AM, Chetty VT. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol* 2005; 42 (supl 1): S3–8.
14. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424–30.
15. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 455–6.
16. Catapano L, Castle D. Obesity in schizophrenia: what can be done about it? *Aust Psychiatry* 2004; 12: 23–5.

17. Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 132–46.
18. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; supl 1: S60–4.
19. Cope MB, Nagy TR, Fernandez JR, Geary N, Casey DE, Allison DB. Antipsychotic drug-induced weight gain: development of an animal model. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 607–14.
20. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 173–99.
21. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernandez I, Hernandez G. EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 2003; 62: 77–88.
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 22 (353): 1209–23.
23. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl 27): 5–9.
24. Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, McGuire HC, Hay DP. Metabolic issues with atypical antipsychotics in primary care: dispelling the myths. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2003; 5: 6–14.
25. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1709–11.
26. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 328–35.
27. Rywik S. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i podstawy jej profilaktyki. W: Giec L, red. Choroba niedokrwienności serca. Warszawa: Wyd Lek PZWL; 1996: 51–76.
28. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56: 45–62.
29. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598–604.
30. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 856–65.
31. Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 73–9.
32. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 761–7.
33. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 173–99.
34. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118 (supl 2): 15S–22S.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego, ul. Kopcińskiego 22, 91-123 Łódź, tel./fax: (42) 6782129, e-mail: cital200@wp.pl*