

Przegląd interwencji w polekowym przyroście masy ciała podczas leczenia klozapiną

An overview of interventions in drug-induced weight gain during clozapine treatment

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Anna Emilia Urban, Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 26 50, e-mail: aeu@gumed.edu.pl

Streszczenie

Cel i metody: Klozapina to atypowy lek przeciwpsychotyczny, stosowany z wyboru w schizofrenii lekoopornej. Z przyjmowaniem klozapiny wiąże się prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w postaci zaburzeń obrazu krwi oraz zaburzeń sercowo-naczyniowych i metabolicznych, takich jak insulinooporność i zaburzenia profilu lipidowego, a także przyrost masy ciała. Celem niniejszego opracowania jest przegląd badań dotyczących metod (zarówno farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych) przeciwdziałania przyrostowi masy ciała indukowanemu klozapiną. Wzięto pod uwagę leki przeciwpsychotyczne i inne psychotropowe oraz te regulujące metabolizm i zmniejszające apetyt; poświęconą im część pracy oparto na badaniach grup chorych leczonych klozapiną (informacje z medycznych baz danych). Spośród interwencji nefarmakologicznych na przykładzie kilku grup pacjentów analizowano psychoterapię poznawczo-behavioralną, poradnictwo dietetyczne i programy ćwiczeń fizycznych. **Wyniki:** Skutecznymi lekami okazały się aripiprazol, topiramate, fluwoksamina i metformina, a u mężczyzn także orlistat. Wykazano przewagę terapii poznawczo-behavioralnej nad wyłącznie krótką edukacją żywieniową. Skuteczność interwencji farmakologicznych, psychoterapeutycznych i dietetycznych jest jednak niewystarczająca, gdyż tylko w niewielkim stopniu równoważy przyrost masy ciała. **Wnioski:** Podjęcie każdej interwencji farmakologicznej powinno zostać rozważone indywidualnie – w kontekście korzyści i działań niepożądanych. Metody nefarmakologiczne, niezależnie od efektu, są polecane w każdym przypadku. Praktyka kliniczna wskazuje na potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań i ustalenia algorytmów postępowania związanych z zapobieganiem nadmiernemu przyrostowi masy ciała u osób leczonych klozapiną.

Słowa kluczowe: klozapina, przyrost masy ciała, otyłość, zespół metaboliczny, interwencje farmakologiczne i behavioralne

Abstract

Aims and methods: Clozapine is an atypical antipsychotic of choice for the treatment of drug-resistant schizophrenia. It is associated with the risk of adverse effects, such as blood dyscrasia, cardiovascular and metabolic disorders, such as insulin resistance and impaired lipid profile, as well as weight gain. The aim of this article is a review of research into methods (both pharmacological and non-pharmacological) of preventing clozapine-induced weight gain. Antipsychotics, other psychotropic drugs, metabolism-regulating agents and appetite suppressants were assessed in groups of patients treated with clozapine (based on medical databases). Among non-pharmacological interventions, the efficacy of cognitive-behavioural therapy, dietary counselling and exercise programmes was assessed in several patient populations. **Results:** Among the discussed medications aripiprazole, topiramate, fluvoxamine and metformin appear to be efficacious. Orlistat shows efficacy in males. Cognitive-behavioural therapy was shown to be more effective compared to a brief nutrition education. However, pharmacological, psychotherapeutic and dietary interventions were considered insufficient in balancing the total weight gain. **Conclusions:** Each of the pharmacological interventions should be individually considered in the context of potential benefits and adverse effects. Non-pharmacological methods are recommended in all cases, regardless of the effect. Clinical practice indicates the need to conduct further research and develop management algorithms to prevent excessive weight gain in patients treated with clozapine.

Key words: clozapine, weight gain, obesity, metabolic syndrome, pharmacological and behavioural interventions

WSTĘP

Schizofrenia to destrukcyjne zaburzenie psychiczne, w którym zwiększona jest aktywność dopaminergiczna w szlaku mezolimbicznym. U chorych występują objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne i afektywne oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Populacyjne ryzyko zachorowania dotyczy w równej mierze kobiet i mężczyzn i wynosi średnio około 1%.

Leczeniem pierwszego rzutu są leki przeciwpsychotyczne – zarówno drugiej generacji, jak i klasyczne – wiążące się z ryzykiem działań niepożądanych. Kuracja wymaga szczególnej uwagi, a czasem łagodzenia leczeniem korygującym. Istotnym problemem jest lekooporność, rozumiana jako brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpsychotycznymi z różnych grup w odpowiednich dawkach i odpowiednio długo stosowanymi. Lekooporność dotyczy nawet 20–30% pacjentów (Sinclair i Adams, 2014). Alternatywę stanowi klozapina (Kane *et al.*, 1988; Mortimer *et al.*, 2010), której przyjmowanie, szczególnie w pierwszym epizodzie choroby, gwarantuje większą skuteczność w zakresie redukcji agresji (Frogley *et al.*, 2012) i zapobiegania samobójstwom (Mamo, 2007).

Gdy rozważa się korzyści ze stosowania klozapiny, należy podkreślić, że jest ona jedynym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym wdrażanym z wyboru w schizofrenii lekoopornej. Niskie – w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi – powinowactwo klozapiny do receptorów dopaminowych D2 odpowiada za niższe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych czy późnych dyskinez. Częściowy agonizm 5HT_{1A} korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, antagonizm 5HT_{2A} zmniejsza natomiast ryzyko hiperprolaktynemii.

Klozapina ma jeden z najszerzych zestawów działań receptorowych. Oprócz antagonizmu wobec receptorów serotonergicznym 5HT_{2A} i 5HT_{2C} oraz dopaminergicznym D₂ i D₃ jest silnym antagonistą receptorów muskarynowych M₁, histaminowych H₁ i α_1 -adrenergicznych. Stąd obok skutków korzystnych pojawia się wiele charakterystycznych działań niepożądanych. Leczenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii. Przyjmowaniu klozapiny towarzyszy blisko dwuprocentowe ryzyko agranulocytozy zagrażającej życiu; inne leki przeciwpsychotyczne nie powodują takiego ryzyka. Lek powoduje sedację i ślinotok oraz zwiększa ryzyko napadów drgawkowych, zapalenia wsierdza, powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych, takich jak wzrost stężenia trójglicerydów, insulinooporność i cukrzyca typu 2.

Szczególnie ważnym problemem okazuje się przyrost masy ciała w przebiegu leczenia klozapiną. Ryzyko wystąpienia takiego skutku ubocznego jest w przypadku omawianego leku większe niż podczas kuracji jakimkolwiek innym atypowym neuroleptykiem. W skali od 0 do 4 służącej do oceny wspomnianego ryzyka klozapinie i olanzapinie przypisuje się najwyższą punktację – 4, podczas gdy kwetiapinie – od 2 do 3 punktów, a risperidonowi – 1 (Masand, 2000).

Wśród czynników wpływających na wzrost masy ciała w trakcie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych można wymienić:

- czas trwania leczenia;
- wielkość dawki leku – zależność wprost proporcjonalna (choć nie we wszystkich badaniach potwierdzona);
- predyspozycje osobnicze – wyjściowa niska masa ciała, młody wiek, osoby dotychczas nieleczone (Wetterling i Müssigbrodt, 1999);
- płeć żeńską – zwłaszcza kobiety leczone przewlekłe (otyłość trzykrotnie częściej niż u mężczyzn);
- korelację większego przyrostu masy ciała z wyższą skutecznością leczenia (Leadbetter *et al.*, 1992).

Henderson i wsp. (2000) przeanalizowali dynamikę przyrostu masy ciała u 82 pacjentów leczonych klozapiną w ciągu 5 lat i stwierdzili, że dynamika ta jest maksymalna w pierwszych 12 miesiącach, a przyrost masy ciała trwa do około 46. miesiąca terapii. W pierwszym roku może wynosić nawet 11 kg, czyli średnio około 10% wartości wyjściowej. Przyrost masy ciała powyżej 7%, określa się jako ekstremalny – według Food and Drug Administration wiąże się z nim zwiększone ryzyko powikłań metabolicznych (Sachs i Guille, 1999). We wspomnianym badaniu Hendersona i wsp. nie stwierdzono związku przyrostu masy ciała z dawką leku. Z badań dotyczących leczenia krótko- i długoterminowego wynika, że u podłoża przyrostu masy ciała indukowanego klozapiną leżą mechanizmy związane z działaniem leku na receptory histaminowe (regulacja apetytu), dopaminowe, serotoninowe, adrenergiczne czy muskarynowe (sedacja i zmniejszenie aktywności fizycznej) oraz z indywidualnym profilem genetycznym pacjenta (Leadbetter *et al.*, 1992; Roerig *et al.*, 2011). Chorzy leczeni klozapiną częściej niż przyjmujący inne leki, np. risperidon, wykazują preferencje do spożywania pokarmów z większą zawartością tłuszczów (w tym tłuszczów nasyconych), częściej też występuje u nich nietolerancja glukozy (Henderson *et al.*, 2010). W konsekwencji pacjent, choć uzyskuje lepsze wyniki leczenia przeciwpsychotycznego, jest obciążony wzmożonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych – choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2 – będących przyczyną śmierci ponad 30% osób cierpiących na schizofrenię (Brown, 1997). Ponadto przyrost masy ciała to jedna z najważniejszych przyczyn przerwania leczenia i braku współpracy (Tschoner *et al.*, 2007).

W związku z powyższym zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała stanowi istotny element terapii. Możliwości w tym zakresie obejmują metody farmakologiczne oraz psychoterapeutyczne i psychoedukacyjne. Celem niniejszego artykułu jest przegląd wiedzy na temat skuteczności wymienionych metod.

LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE I INNE LEKI PSYCHOTROPOWE

Aripiprazol, częściowy agonista receptorów D₂ i 5HT_{2A}, ma niewielką zdolność indukowania przyrostu masy ciała.

W 6-tygodniowych otwartych badaniach z 2006 roku z udziałem pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem schizoafektywnym leczonych kłozapiną (średnio 455 mg na dobę) dodano aripiprazol (w średniej dawce 18 mg na dobę). Uzyskano znaczący spadek masy ciała (o 2,7 kg) i BMI bez pogorszenia w zakresie objawów psychotycznych (Henderson *et al.*, 2006). W innym, 16-tygodniowym badaniu pacjentów z dodaną dawką 5–15 mg aripiprazolu masa ciała zmniejszyła się o średnio 2,15 kg (Fleischhacker *et al.*, 2010). W obu badaniach odnotowano również spadek poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i HDL (ale nie LDL i glukozy). Podsumowując: analiza potencjalnych działań niepożądanych i korzyści prowadzi do wniosku, że aripiprazol może być stosowany jako lek redukujący nadmierny przyrost masy ciała podczas kuracji kłozapiną.

Zyprazydon, podobnie jak aripiprazol, nie wiąże się z wysokim ryzykiem przyrostu masy ciała. W badaniach z 2009 roku, w których u 21 pacjentów leczonych kłozapiną dołączono zyprazydon w dawce 160 mg na dobę, nie wykazano istotnego wpływu takiego działania na regulację masy ciała i innych parametrów metabolicznych (Henderson *et al.*, 2009).

Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym o skomplikowanym mechanizmie działania. W trakcie jego stosowania odnotowuje się zwykle spadek masy ciała (Verrotti *et al.*, 2011). W badaniach z 2009 roku 32 pacjentów przyjmujących kłozapinę podzielono na dwie grupy: jedna dodatkowo otrzymywała topiramát (miarczkowany do 300 mg), druga – placebo. Badanie trwało 8 tygodni. Stwierdzono zdecydowanie częstszy spadek masy ciała w grupie pacjentów zażywających topiramát (Afshar *et al.*, 2009). Z kolei w badaniu z 2010 roku u 16 pacjentów przyjmujących kłozapinę i topiramát do 200 mg na dobę po 12 tygodniach odnotowano średni spadek masy ciała o 2,6 kg (Hahn *et al.*, 2010). W obu badaniach obserwowano poprawę stanu psychicznego – w zakresie m.in. objawów negatywnych. Topiramát wydaje się więc jednym ze skuteczniejszych leków zapobiegających nadmiernemu przyrostowi masy ciała podczas leczenia kłozapiną.

Fluwoksamina to lek przeciwdepresyjny z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs), stosowany także m.in. w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym. W 12-tygodniowym badaniu z 2004 roku przeprowadzonym wśród 68 pacjentów szpitalnych ze schizofrenią przyjmujących kłozapinę wykazano znaczne ograniczenie wzrostu masy ciała i BMI po dodaniu fluwoksaminy w dawce 50 mg na dobę (Lu *et al.*, 2004). W związku ze wzrostem stężenia kłozapiny w osoczu (po dołączeniu fluwoksaminy stężenie kłozapiny i norkłozapiny wzrastało od dwóch do pięciu razy) obawiano się znacznego wzrostu częstotliwości innych działań niepożądanych – zmian temperatury ciała, poziomu enzymów wątrobowych, zmian w EKG, ortostatycznych spadków ciśnienia krwi – lecz go nie odnotowano. W celu obniżenia

ryzyka działań niepożądanych należy monitorować stężenie kłozapiny w osoczu.

Lit jest lekiem normotymicznym, z którego stosowaniem może się wiązać niewielki przyrost masy ciała. Podczas 16-tygodniowego badania osób ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym przyjmujących kłozapinę u 10 z 21 pacjentów do leczenia dołączono lit. W grupie zażywającej lit znaczący przyrost masy ciała nastąpił u 20% chorych, natomiast w grupie z samą kłozapiną – u 55% (Leadbetter *et al.*, 1992). Powyższe doniesienia, ze względu na niewielką grupę badanych, są wątpliwe. Stosowanie litu w celu osiągnięcia spadku masy ciała trzeba rozważyć w kontekście jego toksyczności.

Modafinil, lek o działaniu stymulującym, stosowany w zaburzeniach snu i funkcji poznawczych, a także w depresji i ADHD, prowadzi do spadku apetytu i masy ciała (Kumar, 2008). Badania dotyczące chorych zażywających kłozapinę z modafinilem oraz kłozapinę z placebo nie potwierdziły przydatności modafinilu w zwalczaniu nadmiernego przyrostu masy ciała (Henderson *et al.*, 2011).

Atomoksetyna należy do grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) i jest stosowana w leczeniu ADHD. W tej grupie pacjentów odnotowano spadek apetytu i masy ciała (Wernicke i Kratochvil, 2002). Jednak w badaniu z 2011 roku z udziałem chorych przyjmujących kłozapinę bądź olanzapinę nie wykazano znaczących różnic w redukcji masy ciała w grupach otrzymujących atomoksetynę i placebo (Ball *et al.*, 2011).

LEKI MODYFIKUJĄCE METABOLIZM

Metformina to lek pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2, regulujący stężenie glukozy, stosowany szczególnie u pacjentów otyłych. W 14-tygodniowym badaniu z placebo i podwójnie ślełą próbą wśród osób leczonych kłozapiną, którym dołączono metforminę o przedłużonym działaniu w dawkach 500–1000 mg, zaobserwowano średni spadek masy ciała 1,87 kg (Carrizo *et al.*, 2009). Inne badanie wykazało 7-procentowy spadek masy ciała w analogicznej grupie (Chen *et al.*, 2013). Efekt redukcji wagi zanikał wraz z odstawieniem metforminy.

Orlistat, inhibitor żołądkowej i trzustkowej lipazy, jest stosowany w zwalczaniu otyłości. W dwóch niezależnych badaniach stosowano dawkę orlistatu 120 mg i odnotowano spadek masy ciała o średnio 2,36 i 2,39 kg u mężczyzn leczonych kłozapiną. U kobiet nie zaobserwowano podobnego efektu (Joffe *et al.*, 2008; Tchoukhine *et al.*, 2011).

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE APETYT

Sibutramina, inhibitor wychwyty zwrotnego monoamin, była stosowana w leczeniu otyłości. W 2010 roku kraje Unii Europejskiej i Stany Zjednoczone wycofały lek z powodu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego towarzyszącego jego przyjmowaniu. Ponadto opisywano

przypadki wystąpienia objawów psychotycznych i zaburzeń zachowania w związku z leczeniem sibutraminą (Wiglusz *et al.*, 2013). W badaniu z 2006 roku pacjenci zażywający klozapinę przez 12 tygodni otrzymywali dodatkowo 15 mg sibutraminy lub placebo. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie masy ciała (Henderson *et al.*, 2007). **Fenylopropanolamina (PPA)** jest substancją obniżającą apetyt. W Polsce występuje w składzie leków przeciwprzeziębieniowych dostępnych na receptę (zmniejsza przekrwienie błony śluzowej nosa). Uwalnia serotoninę i noradrenalinę, w mniejszym stopniu – dopaminę. W badaniu z podwójnie ślepą próbą i placebo przeprowadzonym w grupie 16 pacjentów PPA nie okazała się skuteczna w redukowaniu przyrostu masy ciała indukowanego klozapiną (Borovicka *et al.*, 2002).

INTERWENCJE NIEFARMAKOLOGICZNE

Istnieją liczne dowody na skuteczność różnych interwencji nefarmakologicznych mających pomóc w redukcji masy ciała u pacjentów przyjmujących różne leki przeciwpsychotyczne, w tym klozapinę. Najczęściej wykorzystuje się terapię poznawczo-behawioralną, konsultacje dietetyka i program ćwiczeń fizycznych (Alvarez-Jiménez *et al.*, 2008). Oddziaływania te stosowane są zarówno indywidualnie, w odniesieniu do konkretnego pacjenta, jak i grupowo. Sharpe i wsp. (2006) przeprowadzili na sześciuosobowej grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych klozapiną badanie mające na celu ustalenie całkowitego zużycia energii. Okazało się, że chorzy ci zużywali o 20% mniej energii, niż rekomenduje Światowa Organizacja Zdrowia.

Wu i wsp. (2007) zaproponowali 53 chorym ze schizofrenią zażywającym klozapinę program redukcji masy ciała – połączenie diety odchudzającej i ćwiczeń fizycznych. Autorzy zaobserwowali znaczący spadek masy ciała, zmniejszenie BMI i obwodu bioder.

Khazaal i wsp. (2007) przeprowadzili pierwsze zrandomizowane badanie skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej u pacjentów z przyrostem masy ciała w trakcie kuracji lekami przeciwpsychotycznymi. Oparli się na badaniach wskazujących na duże podobieństwo mechanizmu przyrostu masy ciała po lekach przeciwpsychotycznych w schizofrenii i w zespole napadowego objadania się (*binge eating disorder*, BED) (Khazaal *et al.*, 2006; Theisen *et al.*, 2003). Sześćdziesięcioro jeden pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup. Członkowie pierwszej z nich brali udział w psychoterapii poznawczo-behawioralnej (*cognitive behavioral therapy*, CBT), w drugiej skoncentrowano się natomiast na krótkiej edukacji żywieniowej. Grupa uczestnicząca w psychoterapii realizowała autorski program „Apple pie group” stworzony przez Khazaala, obejmujący techniki dostosowane do pracy z pacjentami z zaburzeniami psychotycznymi (Rector i Beck, 2002). Wykorzystywano m.in. techniki motywowania do terapii, samoobserwacji w zakresie zwyczajów żywieniowych, rekonstrukcji poznawczej dezadaptacyjnych przekonań na temat wagi i jedzenia,

ustalania regularności posiłków, nauki rozpoznawania sytości i głodu. Zachęcano także do podejmowania umiarkowanej aktywności fizycznej – nie jako techniki redukcji masy ciała, ale raczej jako elementu prozdrowotnego. Nie zalecano specjalnej diety. Wyniki pokazały, że grupa, w której stosowano CBT, uzyskała większy spadek masy ciała po zakończeniu terapii (oceniany w 12. i 24. tygodniu) niż grupa druga. Wskazano na możliwość i skuteczność zastosowania CBT w tej grupie osób.

PODSUMOWANIE

Miarodajność badań nad skutecznością wspomnianych leków w zwalczaniu nadmiernego przyrostu masy ciała związanego z klozapiną ograniczona jest zwykle niewielką liczebnością grup i samych badań. Pacjenci przyjmujący klozapinę stanowią specyficzną grupę – przyrost masy ciała zwykle okazuje się u nich zdecydowanie większy niż u osób zażywających inne leki przeciwpsychotyczne. Strategie, które w innych przypadkach nie mają znaczenia, u chorych leczonych klozapiną mogą być skuteczne. Stosowanie części wymienionych leków ma jednak wiele ograniczeń ze względu na działania niepożądane, takie jak zaburzenia psychomotoryczne czy ślinienie w przypadku topiramatu. Należy ocenić korzyści płynące ze stosunkowo niewielkiego (w porównaniu z przyrostem) spadku masy ciała. Niektórzy autorzy uważają za kontrowersyjne stosowanie politerapii przeciwpsychotycznej, co oznacza problematyczność włączania aripiprazolu. Niezależnie od skali korzyści i kontrowersji omawiane badania wykazały, że skutecznymi interwencjami farmakologicznymi w przypadku nadmiernego wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących klozapinę są: aripiprazol, topiramatu, fluwoksamina i metformina, a u mężczyzn także orlistat. Wyniki badań dotyczących oddziaływań nefarmakologicznych są obiecujące, lecz wciąż brakuje większej liczby badań oceniających np. oddziaływania psychoterapeutyczne. W warunkach polskich dostępność CBT staje się coraz większa i dołączenie jej do terapii klozapiną może przynieść dobre efekty. Z kolei edukacja żywieniowa i zwiększenie aktywności fizycznej powinny być stale obecne podczas terapii klozapiną.

W trosce o zapobieganie skutkom nadmiernego przyrostu masy ciała u pacjentów leczonych neuroleptykami atypowymi (w tym klozapiną) Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne opracowały specjalne zalecenia, obejmujące regularny pomiar masy ciała, obwodu talii, glikemii na czczo, profilu lipidowego i ciśnienia tętniczego krwi. Pomiaru te mogą być podstawą do zastosowania opisanych wyżej procedur wobec pacjentów zagrożonych nadmiernym przyrostem masy ciała i jego powikłaniami.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Afshar H, Roohafza H, Mousavi G *et al.*: Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 157–162.
- Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C *et al.*: Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 101–107.
- Ball MP, Warren KR, Feldman S *et al.*: Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011; 5: 17–25.
- Borovicka MC, Fuller MA, Konicki PE *et al.*: Phenylpropanolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 345–348.
- Brown S: Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502–508.
- Carrizo E, Fernández V, Connell L *et al.*: Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2009; 113: 19–26.
- Chen CH, Huang MC, Kao CF *et al.*: Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e424–e430.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP *et al.*: Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115–1125.
- Frogley C, Taylor D, Dickens G *et al.*: A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1351–1371.
- Hahn MK, Remington G, Bois D *et al.*: Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 706–710.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C *et al.*: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975–981.
- Henderson DC, Fan X, Copeland PM *et al.*: A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 101–105.
- Henderson DC, Fan X, Copeland PM *et al.*: Ziprasidone as an adjunct for clozapine- or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 225–232.
- Henderson DC, Freudenreich O, Borba CP *et al.*: Effects of modafinil on weight, glucose and lipid metabolism in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 130: 53–56.
- Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD *et al.*: An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 142–147.
- Henderson DC, Sharma B, Fan X *et al.*: Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22: 33–42.
- Joffe G, Takala P, Tchoukhine E *et al.*: Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 706–711.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J *et al.*: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Khazaal Y, Frésard E, Borgeat F *et al.*: Binge eating symptomatology in overweight and obese patients with schizophrenia: a case control study. *Ann Gen Psychiatry* 2006; 5: 15.
- Khazaal Y, Frésard E, Rabia S *et al.*: Cognitive behavioural therapy for weight gain associated with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2007; 91: 169–177.
- Kumar R: Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803–1839.
- Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D *et al.*: Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 68–72.
- Lu ML, Lane HY, Lin SK *et al.*: Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 766–771.
- Mamo DC: Managing suicidality in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (Suppl 1): 59S–70S.
- Masand PS: Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 377–389.
- Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ *et al.*: Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010; 4: 49–55.
- Rector NA, Beck AT: A clinical review of cognitive therapy for schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 284–292.
- Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE: Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 2011; 25: 1035–1059.
- Sachs GS, Guille C: Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21: 16–19.
- Sharpe JK, Stedman TJ, Byrne NM *et al.*: Energy expenditure and physical activity in clozapine use: implications for weight management. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 810–814.
- Sinclair D, Adams CE: Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 253.
- Tchoukhine E, Takala P, Hakko H *et al.*: Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 326–330.
- Theisen FM, Linden A, König IR *et al.*: Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003; 110: 111–121.
- Tschoner A, Engl J, Laimer M *et al.*: Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356–1370.
- Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S *et al.*: Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011; 95: 189–199.
- Wernicke JF, Kratochvil CJ: Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 12: 50–55.
- Wetterling T, Müsiggbrodt HE: Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 316–321.
- Wiglusz MS, Cudała WJ, Nowak P *et al.*: Sibutramine-associated psychotic symptoms and zolpidem-induced complex behaviours: implications for patient safety. *Psychiatr Danub* 2013; 25 Suppl 2: S143–S145.
- Wu MK, Wang CK, Bai YM *et al.*: Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 544–550.