GOJAZNOST I SHIZOFRENIA: NOVI LEKOVI, NOVA NADA

Čedo D. Miljević^{1,2}, Olivera Vuković^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

²Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Apstrakt: Gojaznost predstavlja značajan problem u savremenom društvu. Raširenost gojaznosti u razvijenim društvima dostižu pandemijske razmere. Gojaznost kod pacijenata sa shizofrenijom predstavlja poseban problem. Pre svega pacijenti sa shizofrenijom imaju kraći životni vek u odnosu na opštu populaciju. Prevalencija gojaznosti kod pacijenata sa shizofrenijom je velika. Gojaznost predstavlja glavni faktor rizika za nastanak metaboličkog sindroma. Učestalost metaboličkog sindroma kod pacijenata sa shizofrenijom je velika. Danas je potpuno jasno da metabolički sindrom značajno doprinosi smanjenju životnog doba obolelih. Usled toga tretman gojaznosti predstavlja urgentni problem. U radu su revijalno prikazani lekovi koji se danas primenjuju u tretmanu gojaznosti.

Ključne reči: shizofrenija, gojaznost, farmakoterapija

O metaboličkom sindromu i gojaznosti u shizofreniji

Shizofrenija je o jedan od vodećih zdravstvenih problema u svetu, a prema epidemiološkim studijama životni vek obolelih skraćen je za 15-20 godina u odnosu na opštu populaciju [1]. Najčešći razlozi skraćenja životnog veka su relativno visoka stopa suicida, komorbidna telesna oboljenja i niži kvalitet opšte zdravstvene nege.

Još je *Bleuler* izvestio da je mortalitet među obolelima od shizofrenije oko 1,4 puta veći od očekivanog. Kao najvažnije uzroke, *Bleuler* je identifikovao odbijanje hrane, suicid, nesrećne slučajeve, infekcije i druge bolesti uzrokovane lošim higijenskim uslovima smeštaja obolelih. Raspoloživi podaci danas, pokazuju da je očekivani životni vek obolelih od shizofrenije značajno kraći u odnosu na zdrave osobe istih godina i pola. Ova stopa se obično izražava kao standardna stopa mortaliteta (eng. *standardized mortality ratio* – SMR). Standardna stopa smrtnosti obolelih od shizofrenije je 2 do 4 puta veća u odnosu na očekivano. Ovako konzistentan nalaz je izuzetno respektabilan i poprilično iznenađujuć, imajući u vidu nesumnjive metodološke razlike među raspoloživim studijama. Ukoliko se podaci o stopi mortaliteta prevedu u očekivano trajanje života tada se dobijaju još upadljivije razlike. Velikom studijom praćenja u Kanadi na uzorku od 3.623 pacijenta tokom deset godina (1976-1985. godine) potvrđeno je da je trajanje života obolelih muškaraca 56,2 godine (u odnosu na 72 godine kod opšte muške populacije), dok je prosečan životni vek obolelih žena bio 66,1 godina (u odnosu na 79,1 godine kod opšte populacije). I dok se u vreme *Kraepelina* i *Bleulera* povišena smrtnost obolelih od shizofrenije dovodila u vezu sa tuberkulozom i crevnim infekcijama, sa napretkom tretmana (tj. sa pomeranjem lečenja obolelih iz hospitalnih u vanhospitalne uslove), sve više se piše o ulozi suicida i nesreća u povećanju mortaliteta obolelih. Danas se kao jedan od najvažnijih uzroka povećanog mortaliteta osoba sa dijagnozom shizofrenije navode kardiovaskularne bolesti i dijabetes [2,3]. Poslednjih godina, kao najvažniji faktor povećanog mortaliteta kod ove populacije izdvaja se metabolički sindrom.

Metabolički sindrom predstavlja kompilaciju specifičnih pojedinačnih faktora rizika za koronarnu bolest sa potencijalom da značajno povećaju incidenciju koronarnih događaja i razvoj *diabetes mellitusa* [4]. Gojaznost, disregulacija glikemije, dislipidemija i hipertenzija predstavljaju jezgrovne komponente metaboličkog sindroma i upravo se ovi faktori dovode u vezu sa jednim od pet slučajeva smrti odraslih osoba od kardiovaskularnih oboljenja u Sjedinjenim Američkim Državama [5]. Ova četiri faktora čine tzv. tetradu metaboličkog sindroma. Svaki od njih je visoko prevalentan, lako procenjiv i detektabilan, potencijalno smrtonosan, često preventabilan i uobičajeno terapiabilan. Uprkos tome, primećen je eksplozivni porast prevalencije i incidence metaboličkog sindroma, pogotovo u zemljama Zapada.

U cilju preciznijeg dijagnostikovanja metaboličkog sindroma (MetSy) i utvrđivanja njegove prevalencije, eksperti Svetske zdravstvene organizacija (SZO) i NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult*

Panel III) [6,7] predložili su specifične kriterijume metaboličkog sindroma. Koristeći ove kriterijume, Heiskanen i sar. (2003) su utvrdili da je učestalost metaboličkog sindroma kod pacijenata sa shizofrenijom (nezavisno od vrste antipsihotika koju primaju) 2 do 4 puta veća u odnosu na odgovarajuću kontrolnu grupu [8]. Koristeći podatke iz CATIE studije, McEvoy i sar. (2005) nalaze da je metabolički sindrom prisutan kod 40,9% obolelih (51,6% žena i 36,0% muškaraca) [9]. Metabolički sindrom je od posebnog značaja kod hroničnih, u više navrata, hospitalno lečenih osoba sa dijagnozom shizofrenije. Tako je studija Seowa i sar. [10] ukazala na to da je prevalencija metaboličkog sindroma u ovoj grupi pacijenata 51,9% odnosno 26,9%, zavisno od korišćenih kriterijuma. Generalno, pacijenti sa duševnim poremećajima imaju veću prevalencu hiperglikemije, dislipidemije, hipertenzije i gojaznosti u odnosu na opštu populaciju [11].

Gojaznost populacije razvijenih zemalja predstavlja gorući i rastući problem. SZO je proglasila gojaznost za vodeći globalni, hronični zdravstveni problem odraslih. U SAD gojazni čine više od dve trećine opšte populacije i daleko su najzastupljeniji deo korisnika primarne zdravstvene zaštite [12,13].

Gojaznost je hronično metaboličko oboljenje koje definiše višak telesne masti u odnosu na mišićnu masu. Najbolji indikator gojaznosti je indeks telesne mase (engl. *Body Mass Index* – BMI) čija je vrednost ≥ 30 kg/m², dok BMI u rasponu od 25 do 29,9 kg/m² ukazuje na povišenje telesne težine.

Procenjuje se da je u periodu od 1980. do 2013. godine udeo osoba sa BMI ≥ 25 kg/m² u svetu porastao sa 29,8% na 38,0% kod žena odnosno sa 28,8% na 36,9% kod muškaraca [14]. Zbog svega navedenog, slobodno se može govoriti o epidemiji gojaznosti.

Gojaznost je nezavistan faktor rizika za srčana oboljenja, a takođe je udružena sa nastankom dijabetesa tipa II, hipertenzijom, moždanim inzultom, hiperlipidemijom, osteoartritisom, apnejom u snu, kao i sa povećanom smrtnošću od većine malignih oboljenja. Poseban problem je podatak da je gojaznost povezana sa povećanjem stope mortaliteta svih uzroka. Zbog toga se na gojaznost gleda kao na glavni preventabilni uzročnik smrtnosti [15]. U proučavanju doprinosa mortalitetnom riziku, od posebne važnosti je tzv. centralna gojaznost, koju definišu visoke vrednosti obima struka ili visok odnos struk – kuk. Smatra se da je ova, visceralna gojaznost, direktno povezana sa rizikom od kardiovaskularnih oboljenja. Visceralna gojaznost je snažnije udružena sa insulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom u odnosu na druge oblike gojaznosti. Zbog toga se preporučuje detaljno somatsko ispitivanje osoba (skrining lipida, glukoze i hipertenzije), ukoliko je obim struka veći od 101,6 cm kod muškaraca, odnosno 88,9 cm kod žena [16].

Doprinos antipsihotika razvoju metaboličkog sindroma i gojaznosti

Odavno je primećena veza između povećanja telesne težine i primene prve generacije antipsihotika. Među ovim lekovima, nisko potentni antipsihotici, poput hlorpromazina i tioridazina, češće dovode do povišenja telesne težine u odnosu na visoko potentne antipsihotike [17]. Jedna studija je pokazala da 10-nedeljna primena hlorpromazina ili tioridazina dovodi do povećanja telesne težine u proseku za 2,65kg odnosno 3,19kg u poređenju sa prosečnim porastom telesne težine za 1,1kg tokom primene haloperidola u istom vremenskom periodu [18].

Antipsihotici druge generacije nisu, nažalost, doveli do smanjenja rizika od gojaznosti. Naprotiv. Najveće povećanje telesne težine beleži se tokom primene klopazina i olanzapina. Iloperidon, kvetijapin, risperidon, paliperidon, sertindol i zotepin nose umeren rizik, dok amisulprid, aripiprazol, asenapin, lurasidon i ziprasidon su povezani sa najmanjim rizikom od povećanja telesne težine [19,20]. *Post hoc* analiza 4.626 pacijenata sa dijagnozom shizofrenije, nakon 3 godine monoterapije antipsihoticima druge generacije (klopazinom, olanzapinom, kvetijapinom, risperidonom, amisulpridom) i oralnim kao i depo formama antipsihotika prve generacije, pokazala je da je povećanje telesne težine najveće tokom primene olanzapina (4,2kg), dok je najmanje pri primeni amisulprida (1,8kg). Zanimljivo je da je povećanje telesne težine najizraženije tokom prvih šest meseci tretmana, kao i da u zavisnosti od primenjenog leka, između 7 do 15% pacijenata normalne telesne težine postaju gojazni [21].

Tarricone i sar. (2010) su objavili metaanalizu u kojoj ukazuju nadprosečno povećanje telesne težine od 3,8kg i prosečno povećanje vrednosti BMI od 1,2 kg/m² tokom prvih 12 nedelja primene antipsihotika kod pacijenata koji prethodno nisu dobijali ove lekove [22].

Danas znamo da su svi antipsihotici povezani sa značajnim povećanjem telesne težine posebno kod osoba sa prvom psihotičnom epizodom, koji nisu lečeni psihofarmacima [23]. Na primer, jednogodišnja studija u koju su uključeni ispitanici sa prvom epizodom shizofrenije, tretirani antipsihoticima za koje se verovalo da su neutralni po pitanju povećanja telesne težine (amisulprid, ziprasidon, odnosno male-dozе haloperidola), pokazala je da je svaki od navedenih lekova dovodio do značajnog povećanja telesne težine (9,7kg, 4,8kg odnosno 6,3kg) [24]. Ovakav nalaz potvrdila je i skorašnja trogodišnja studija kojom su obuhvaćeni pacijenti sa prvom epizodom shizofrenije lečeni kvetijapinom, ziprasidonom i aripiprazolom [25]. Procenat pacijenata kod kojih je primećeno povišenje telesne težine veće od $\geq 7\%$ bio je 23% za ziprasidon, 32% za kvetijapin i 45% za aripiprazol. Konačno, sada već čuvena Leuchtova meta-analiza 15 antipsihotika kojom je obuhvaćeno 212 randomizovanih studija odnosno 43.049 ispitanika, pokazala je da svi antipsihotici osim haloperidola, ziprasidona i lurasidona dovode do povećanja telesne težine [26]. Najveće povećanje telesne težine, u ovoj metaanalizi, prijavljeno je za olanzapin, zotepin i klopazin. Neophodno je napomenuti da

ovom meta-analizom nisu obuhvaćene studije u kojima su uključeni ispitanici sa dominantno negativnom simptomatologijom, konkomitantnim somatskim oboljenjima, teraporezistencijom, kao ni pacijenti koji su aktuelno u stabilnom stanju. Konačno najskorija meta analiza [27] koja je ukupno uključivala različite analize 100 studija sa ukupno 25.952 pacijenata pokazala je vrlo slične rezultate. U pogledu povišenja telesne težine metanaliza 83 studija sa ukupno 18.750 pacijenata i 4.210 placebo tretiranih pacijenata nije pružila dokaze o povišenju telesne težine tokom primene ziprasidona, haloperidola, flufenazina, aripiprazola, lurasidona, kariprazina, amisulprida i flupentiksola u odnosu na placebo. Kao antipsihotik koji je najpovoljniji u ovom smislu pokazao se haloperidol, odmah posle njega je ziprasidon, dok su klopazin, olanzapin i zotepin doveli do najvećeg povišenja telesne težine. Metaanaliza kojom su obuhvaćene 22 studije u kojima je komparirano devet antipsihotika na ukupnom uzorku od 4.196 pacijenata sa placebo (900 pacijenata), pokazala je da do promene BMI ne dovode haloperidol i aripiprazol, dok najveće promene BMI indeksa prouzrokuje primena olanzapina i klopazina.

Posebno zabrinjavaju podaci koji pokazuju da je realno povišenje telesne težine kod hronične primene antipsihotika veće od saopštenih vrednosti [28]. Tako je recimo čuvena CAFE-e studija (eng. *Comparison of Atypicals for First Episode*) kod pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije ukazala na povišenje BMI indeksa za skoro 1,5 kg/m² nakon godinu dana tretmana sa risperidonom, što predstavlja skoro tri puta više od rezultata saopštenih u prvoj fazi CATIE studije [29].

Terapijske implikacije

Prema aktuelnim smernicama, farmakološki tretman je indikovano kod pacijenata čiji je BMI ≥ 30 kg/m² ili kod osoba koje imaju BMI ≥ 27 kg/m² sa nekim od poremećaja udruženim sa gojaznošću (npr. dijabetes tipa 2, hipertenzija i/ili dislipidemija) [30]. Lekove treba koristiti u skladu sa njihovim odobrenim indikacijama i posebno poštujući kontraindikacije. Efikasnost farmakoterapije treba evaluirati posle prva tri meseca tretmana. Ukoliko je smanjenje težine manje od 5%, tretman se smatra nezadovoljavajućim i potrebno ga je obustaviti [31].

Lekovi za terapiju gojaznosti dele se u odnosu na njihov mehanizam dejstva. Uopšteno, postoje četiri grupe lekova za lečenje gojaznosti [32]. U prvu grupu spadaju lekovi koji centralnim mehanizmima smanjuju apetit putem redukcije osećaja gladi, povećanjem osećanja sitosti, te na taj način redukuju uzimanje hrane. Lekovi koji periferno inhibiraju apsorpciju masti u gastrointestinalnom traktu, čine drugu grupu lekova. Treća grupa lekova takođe deluje periferno i uključuje povišenje termogeneze. Poslednja grupa lekova stimuliše mobilizaciju masti, periferno redukujući količinu masnog tkiva i/ili smanjujući sintezu triglicerida. Ono što je važno napomenuti je da

se efikasnost svake od ove grupe lekova može poništiti smanjenjem fizičke aktivnosti ili povećanim unosom kalorične ishrane.

Lekovi sa centralnim dejstvom

Centralno delujući supresori apetita koji redukuju uzimanje hrane, predominantno modulišu serotoninску i noradrenergičku neurotransmisiju. Procenjuje se da supresori apetita prosečno dovode do gubitka oko 10% od inicijalne telesne težine [33].

Noradrenergički lekovi. U SAD su registrovani fentermin, fendimetrazin, benzfetamin i dietilpropion. Svi oni deluju putem inhibicije ponovnog preuzimanja noradrenalina. Amfetamini se više ne koriste u lečenju gojaznosti usled svog visokog adiktivnog potencijala. Međutim, benzfetamin i fendimetrazin takođe imaju umereni potencijal za razvoj zavisnosti [34]. Efikasnost ove grupe lekova je u najboljem slučaju umerena. Ovi lekovi su kontraindikovani kod pacijenata sa hipertenzijom, značajnom kardiovaskularnom bolešću, hipertirozom, glaukomom i kod zavisnika [30].

Serotonergički preparati. Ova grupa lekova deluje posredstvom blokade ponovnog preuzimanja serotonina i/ili povećanjem njegovog oslobađanja u sinaptičku pukotinu. „Najslavniji“ predstavnik ove grupe bio je deksfenfluramin. Međutim, ubrzo se pokazalo da monoterapija deksfenfluraminom ili u kombinaciji sa fenfluraminom ili fenterminom može da dovede do oštećenja srčanih zalistaka i plućne hipertenzije, tako da je 1997. godine, zajedno sa fenfluraminom, zabranjen u SAD, a ubrzo i u celom svetu [30].

Danas u ovu grupu lekova spadaju pre svega SSRI antidepressivi od kojih je fluoksetin najčešće korišćeni lek. Ipak, nije potvrđena njihova efikasnost tokom dugotrajne primene [35].

FDA odobrenje u tretmanu gojaznosti ima lorkaserin, agonista serotoninских 5HT_{2C} receptora. Efikasnost lorkaserina su potvrdile tri kliničke studije [36]. U BLOOM-DM studiji, pokazalo se lorkaserin smanjuje vrednosti glikozilovanog hemoglobina (HbA_{1c}) i glikemije. Posebna pažnja posvećena je ispitivanju neželjenih efekata lorkaserina i potvrđeno je da, u odnosu na placebo, ne dovodi do povećanja broja valvulopatija [37]. Lek se relativno dobro podnosi, a među najčešće neželjene efekte spadaju glavobolja, mučnina, vrtoglavice, malaksalost, suva usta i opstipacija. Usled rizika od razvoja serotoninског sindroma lorkaserin ne treba primejivati istovremeno sa inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina ili inhibitorima monoaminoooksidaze.

Kombinovani serotonergičko-noradrenergički preparati. U ovu grupu, između ostalih, spadaju sibutramin, fentermin i fenfluramin. Hemijski to su derivati L(-)efedrina. Tri jednogodišnje randomizovane duplo slepe studije, pokazale su da sibutramin redukuje telesnu težinu za 4 do 6% [38]. Procenat pacijenata kod kojih je postignuto smanjenje telesne težine od 5-10% bio je u proseku oko 34% (28-40%). Tretman sibutraminom tokom 6 meseci uz niskokaloričnu ishranu uobičajno dovodi do gubitka 5-8% telesne

težine. Ovaj efekat se uobičajno održava tokom najmanje godinu dana. U drugoj godini, ipak, dolazi do povratka izgubljene telesne težine.

Od posebnog značaja je da uz korekciju telesne težine, njegova primena reguliše druge metaboličke parametre (npr. lipidni profil, glikemija, nivo insulina) [39]. Primena sibutramina je povezana sa blagim povišenjem krvnog pritiska i srčane frekvencije. Sibutramin je kontraindikovano kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, koronarnom bolešću, kongestivnom srčanom slabošću, aritmijama, istorijom CVI, ozbiljnom disfunkcijom srca ili jetre, zavisnika i glaukomom.

Antagonisti kanabionidnih receptora. S obzirom na to da kanabinoidi stimulišu apetit, potpuno je očekivano što su i kanabinoidni receptori postali meta farmakološkog tretmana gojaznosti. Antagonisti kanabinoidnih receptora smanjuju unošenje hrane putem blokade centralnih CB1 receptora. Najverovatnije deluju i periferno, povećavajući termogenezu i na taj način potrošnju energije [40]. Najpoznatiji od njih, rimonabant je klinički efikasan u tretmanu gojaznosti, a takođe redukuje kardiovaskularne i metaboličke faktore rizika [41]. Međutim, studije kliničke efikasnosti nisu pokazale superiornost rimonabanta ili taranabanta u odnosu na druge odobrene lekove za tretman gojaznosti. Procenat pacijenata koji postižu smanjenje 5-10% telesne težine iznosi u proseku od 29 do 39%. Pacijenti koji su prvobitno tretirani ovim preparatom, a kasnije prevedeni na placebo, povratili su prethodnu telesnu težinu, dok su oni koji su ostali na leku održavali regulisanu telesnu težinu [42].

Nadalje, problem predstavljaju potencijalni ozbiljni psihijatrijski neželjeni efekti (pre svega nastanak depresije), koji značajno ograničavaju primenu ovih preparata [43].

Lekovi sa perifernim delovanjem

Inhibitori apsorpcije masti. Imajući u vidu centralnu ulogu masti iz hrane u nastanku gojaznosti, logičan pristup korekcije telesne težine je smanjenje količine masti koje se unose u organizam i dalje metabolišu. Orlistat je jedini lek koji redukuje apsorpciju masti, a koji je FDA registrovala u tretmanu gojaznosti. Orlistat deluje na nivou lumena tankog creva vezujući se za lipazu i posledično sprečavajući hidrolizu triglicerida i nastanak monoacilglicerola i slobodnih masnih kiselina koje se potom apsorbuju [43]. Lek se uzima do jedan sat nakon obroka, a njegova primena dovodi do ekskrecije fecesom jedne trećine unesenih masnoća.

Duplo slepa, placebo kontrolisana studija je pokazala da orlistat ima umerenu efikasnost (redukcija od oko 9% telesne težine u odnosu na 5,8% redukcije telesne težine pacijenata koji su uzimali placebo) [44]. Tokom druge godine terapije, orlistat je usporio stopu povratka telesne težine. Orlistat ima dodatne povoljne efekte poput umerenog smanjenja dijasistolnog pritiska, nivoa insulina, redukcije ukupnog holesterolu i lipoproteina niske gustine, poboljšanja vrednosti glikozilovanog hemoglobina i smanjenja doze oralnih

antidijabetika kod osoba sa dijagnozom dijabetesa tipa 2 [45]. Apsorpcija orlistata u sistemsku cirkulaciju je zanemarljiva, tako da je njegov potencijal za sistemske neželjene efekte mali. Najčešći neželjeni efekti tokom primene orlistata su inkontinencija stolice, urgentna defekacija, steatoreja i učestale defekacije [46]. Orlistat smanjuje apsorpciju liposolubilnih vitamina K, D, E i β -karotena. Kako bi se izbeglo značajnije smanjivanje koncentracije ovih vitamina u organizmu, preporučuje se primena multivitaminskih preparata najmanje 2 sata pre ili posle primene orlistata.

Liraglutid. Liraglutid je injekcioni, dugoživeći agonista GLP-1R receptora. Administrira se subkutano jednom dnevno. Liraglutid oponaša gastrointestinalni hormon glukagonu-sličan peptid-1 (eng. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), koji se oslobađa nakon uzimanja hrane. GLP-1 luče L-ćelije distalnog ileuma, proksimalnog kolona i jedra solitarnog trakta n. vagusa i ima nekoliko glavnih efekata: 1) pojačava sekreciju insulina iz β ćelija pankreasa i istovremno inhibira sekreciju glukagona i tako reguliše glikemiju 2) usporava pražnjenje želuca i tako produžava osećaj sitosti nakon obroka i 3) smanjuje apetit i konzumaciju hrane delujući na nivou hipotalamusa, limbičkog sistema i korteksa. Na ovaj način, liraglutid smanjuje osećaj gladi, smanjuje unošenje hrane i usporava pražnjenje želuca.

Kao lek za tretman gojaznosti lansiran je u SAD krajem 2014. godine, a u Evropi se primenjuje od 2015. godine. Ukoliko lek ne dovede do smanjenja telesne težine od najmanje 5% nakon 12 nedelja tretmana, lek treba isključiti [47]. Efikasnost liraglutida potvrđena je u nekoliko multicentričnih studija. U SCALE studiji pacijenti koji su primali liraglutid izgubili su u proseku 8,0% telesne težine u odnosu na 2,6% gubitka telesne mase kod ispitanika koji su dobijali placebo [48]. Skorašnja metaanaliza 23 randomizovane studije gojaznih žena, pokazala je da je liraglutid efikasniji od orlistata i metformina [49]. Liraglutid se dobro podnosi, a najšćeci neželjeni efekti su mućnina i povraćanje [50]. Treba imati u vidu da je metaanaliza pokazala da je stopa prekida terapije usled neželjenih efekata najveća tokom primene liraglutida (13% pacijenata) u odnosu na sve FDA-odobrene lekove u tretmanu gojaznosti [51]. Upravo zato se preporučuje postepeno uvođenje leka, tj. postepeno povišenje doze i to na sledeći način: 0,6mg/dan prve nedelje do optimalne doze od 3 mg/dnevno nakon 5 nedelja tretmana.

Lekovi koji deluju centralno i periferno

Metformin. Poslednjih godina posebna pažnja posvećena je metforminu, oralnom antidijabetiku. Mehanizam dejstva metformina je kompleksan i uključuje njegovu akciju kako u cirkulaciji, tako i u gastrointestinalnom traktu. Primarni antidijabetički efekat se ostvaruje supresijom glukoneogeneze u jetri [52], inhibicijom funkcije kompleksa i mitohondrijalnog respiratornog lanca [53], ali i inhibicijom aktivnosti mitohondrijalne glicerol-3-fosfat dehidrogenaze [54]. Metformin dodatno suprimuje apsorpciju glukoze

iz creva i upravo je ovo mehanizam koji se smatra odgovornim za gubitak telesne težine [55]. Mehanizam kojim metformin postiže ovaj efekat je još uvek nerasvetljen, ali se pretpostavlja da promena crevne flore igra značajnu ulogu u tome [56].

U brojnim internacionalnim i nacionalnim vodičima metformin je lek prvog izbora u lečenju dijabetesa tipa II, nakon neuspeha nefarnakoloških metoda [57]. Takođe metformin se uspešno koristi kao dodatak insulinu kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom [58]. Budući da je smanjenje telesne težine čest neželjeni efekat primene metformina, razumljiva je ideja o njegovoj primeni u terapiji gojaznih, pacijenata bez dijabetesa [59]. Do danas, najbolja studija efekata metformina na telesnu težinu je studija prevencije ishoda dijabetesa (eng. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) [60]. Tokom tri godine, tretman metforminom u dozi od 1700 mg/dan doveo je do gubitka telesne težine u proseku za 2,9kg u odnosu na 0,42kg u kontrolnoj grupi. Posebno je impresivan nalaz da se smanjenje telesne težine održavalo tokom 8 godina. Nalaze ove studije potkrepljuju i brojne prethodne kratkotrajne studije [61,62]. Konačno, postoje dokazi da je u nižim dozama (1000–1500 mg/dan), metformin koristan lek kako za smanjenje telesne težine kod pacijenata sa dijagnozom shizofrenije, tako i u prevenciji gojaznosti kod ovih pacijenata [63,64]. Ipak definitivne potvrde ovih nalaza još nema.

Topiramatski. Čest neželjeni efekat topiramata, antiepileptika koji je registrovan i u profilaksi migrene, jeste gubitak telesne težine [65]. Randomizovane kliničke studije ukazuju na prosečan gubitak telesne težine od 5% u odnosu na bazalne vrednosti [66]. Skorašnja metaanaliza je pokazala da je topiramat povezan sa smanjenjem telesne težine za oko 3,8 kg [67].

Topiramat je po svemu sudeći efikasan i u redukciji telesne težine osoba sa dijagnozom shizofrenije [68]. Mehanizam dejstva je nejasan, a pretpostavlja se da uključuje više faktora (inhibicija karbonatne anhidraze, modulacija GABA receptora, atagonizam glutamata, itd.) [69]. Shodno navedenom, mehanizam dejstva na telesnu težinu uključuje kako centralne mehanizme (smanjenje apetita) [70], tako i efekte na adipoznom tkivu i mišićima posredstvom lipoproteinske lipaze [71]. Od značaja su nalazi da pacijenti koji primaju topiramat gube telesnu težinu i nakon 6 meseci, imajući u vidu da drugi lekovi koji se koriste u cilju gubitka telesne težine dostižu plato efekta tokom 6 meseci tretmana [72]. Glavni ograničavajući faktor primene topiramata je mogućnost promene senzibiliteta (npr parestezije, hipostezija, promena ukusa). Doze topiramata više od 96 mg/dan su povezane sa većom stopom prekida terapije, usled neželjenih efekata. Nema saopštenja o pojavi psihotičnih dekompenzacija odnosno egzacerbacija psihoze kod psihijatrijskih pacijenata tokom primene topiramata. Objašnjenje je da su doze koje se primenjuju kod pacijenata sa mentalnim poremećajima niže od onih koje se primenjuju u lečenju epilepsije [73].

Kombinovani preparati

Kombinacija fentermin/topiramata. Poslednjih godina u tretmanu gojaznosti primenjuju se kombinacije pojedinih lekova. Ideja je jednostavna: manjim dozama svakog pojedinačnog leka u sinergističkoj kombinaciji obezbeđuje se bolja efikasnost uz manje neželjenih efekata svakog pojedinačnog leka. Danas su zvanično odobrene dve takve kombinacije. Jedna od njih je kombinacija fentermina i topiramata s produženim oslobađanjem. Fentermin, atipični analog amfetamina suprimira apetit putem noradrenergičkog agonizma u CNS-u. Mehanizam kojim topiramat redukuje telesnu težinu je, kao što je ranije navedeno, nejasan i nepoznat ali najverovatnije uključuje inhibiciju ukusa (putem inhibicije karbonatne anhidraze) i/ili redukciju apetita (posredstvom GABA neurotransmisije) [76].

Postoje četiri odobrene doze (3,75/23 mg, 7,5/46 mg, 11,25/69 mg i 15,0/92 mg), a lek se primenjuje jednom dnevno. Ukoliko ne dođe do smanjenja telesne težine za 5% nakon 12 nedelja primene, lek treba isključiti [31]. Doziranje je postepeno, sa povećanjem posle dve nedelje. Efikasnost leka je potvrđena u četiri velike randomizovane kliničke studije. Po svemu sudeći, ova kombinacija je efikasnija od primene svakog leka pojedinačno [77]. Meta-analiza randomizovanih studija pokazuje da kada se odbije smanjenje telesne težine postignuto placebom, fentermin/topiramat dovodi do gubitka telesne težine za 8,8 kg nakon 56 nedelja tretmana, što je trenutno najbolji terapijski ishod od svih zvanično odobrenih lekova [78]. Najčešći neželjeni efekti ove kombinacije su suvoća usta, opstipacija, nesanica, palpitacije, vrtoglavica, parestezije, metabolička acidoza, nefrolitijaza, poremećaj čula ukusa i glavobolja [31]. Ova kombinacija ima jasan teratogeni potencijal (orofacijalni rascepi posebno u slučaju uzimanja u prvom trimestru trudnoće), tako da je zabranjena njegova primena u trudnoći. Zbog toga se u SAD pre uvođenja leka zahteva negativan test na trudnoću i stroga kontracepcija tokom uzimanja leka.

Kombinacija bupropion/naltrekson. Lek se proizvodi u kombinaciji naltrekson/bupropion 8mg/90mg. Kombinacija naltreksona i bupropiona registrovana je u tretmanu gojaznosti u SAD od 2014., a u brojnim zemljama Evrope počev od 2015. godine. Sinergistički mehanizam dejstva naltreksona/bupropiona se odigrava u dve moždane regije – na nivou hipotalamusa (nc. arcuatus) koji učestvuje u regulaciji apetita i mezolimbikim dopaminskim jedrima. Delujući na hipotalamičke POMC neurone uz simultanu modulaciju dopaminskog potkrepljujućeg neuronskog kruga dolazi do redukcije i apetita i potrebe za konzumiranjem hrane [79, 80].

Lek se postepeno uvodi i to prve nedelje jedna tableta ujutro, druge nedelje jedna tableta ujutro i jedna uveče i tako do maksimalne doze od dve tablete ujutro i uveče što se postiže u 4-nedelji tretmana. Efikasnost ove kombinacije je ispitivana u četiri velike duplo slepe randomizovane kliničke studije. Skorašnja metaanaliza pokazala je gubitak telesne težine (kada se odbije efekat placeba) od 5 kg nakon 56 nedelja tretmana.

Primena ove kombinacije lekova ima povoljan efekat na kontrolu glikermije i lipidni profil pacijenata [81]. Najčešći neželjeni efekti su blaga i prolazna mučnina (21,9-24,5%), glavobolja (4,5-6,7%), opstipacija (10%), vrtoglavica (5,1-6,8%), povraćanje (3,8-7,3%) i suvoća sluzokoža (5,5%) [82]. Kontraindikacije uključuju neregulisanu hipertenziju, epilepsiju, anoreksiju ili bulimiju, korišćenje opijata, naglu obustavu alkohola, benzodijazepina ili antiepileptika, korišćenje MAO inhibitora i trudnoću [83]. Kod pacijenata koji uzimaju ovu kombinaciju lekova neophodno je praćenje da li dolazi do pojave depresije i/ili suicidalne ideacije.

Umesto zaključka

Američka agencija za hranu i lekove (FDA) odobrila je četiri preparata za tretman gojaznosti: orlistat, liraglutid i kombinacije fentermina/topiramata i bupropiona/naltreksona [84]. Primena fentermina i dietilpropiona „opterećena“ je mogućnošću nastanka zavisnosti, dok je sibutramin nakon SCOUT studije praktično zabranjen i u Evropskoj uniji i u SAD usled kardiovaskularnih neželjenih efekata [85]. Sve ovo pokazuje da su od „starih“ preparata na tržištu ostali samo orlistat i lorkaserin. Kod nas su registrovani orlistat i liraglutid a odnedavno kombinacija bupropiona/naltreksona.

Očigledno je da je farmakološko lečenje gojaznosti u upadljivoj nesrazmeri sa veličinom problema, praktično pandemijom gojaznosti.

Sve ovo ukazuje na to da se tretman gojaznosti još uvek bazira na promeni režima ishrane i fizičke aktivnosti, pa tek onda na primeni farmakoterapije. Sa druge strane jasno je da ćemo u narednih 10 do 15 godina sigurno biti svedoci lansiranja potpuno novih lekova (intenzivno se radi na vakcinama) koji bi trebalo da obogate naše mogućnosti u lečenju gojaznosti.

Poseban problem je tretman psihijatrijskih pacijenata koji dobijaju na težini, kako zbog prirode bolesti, tako i zbog primene određenih psihofarmaka. Po mnogim aspektima ovo je gorući problem za koji se nadamo boljim, između ostalih i farmakoterapijskim rešenjima.

OBESITY AND SCHIZOPHRENIA: NEW DRUGS, NEW HOPES

Čedo D. Miljević^{1,2}, Olivera Vuković^{1,2}

¹Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

Abstract: Obesity is one of the leading problems in our society. The spread of obesity in developed societies is reaching pandemic lengths. In schizophrenic patients obesity raises an important issue. Patients suffering from schizophrenia have a shorter life span compared to the general population. Prevalence of obesity in schizophrenic patients is high. Obesity is the key factor in developing a metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a frequent somatic complication in schizophrenia. Nowadays, it is clear that metabolic syndrome shortens the lifespan of people who developed an illness. Because of this, the treatment of obesity represents a major problem. Review of currently approved medications for treatment of obesity is the goal of this paper.

Key words: *schizophrenia, obesity, pharmacotherapy*

Literatura:

1. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2018;5:653-63.
2. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA. et al. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22: 413-430.
3. Sims AC. Mortality statistics in psychiatry. *Br J Psychiatry* 2001; 179:477-8.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
5. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics: 2006 update. *Circulation*, January 11, 2006 (epub), Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/113/6/e85>.
6. Alberti, KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetesmellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO commission. *Diabetic Medicine*, 1998;15:539-3.
7. National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001;258:2486-97.
8. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:575-9.
9. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Res* 2005;80:19-32.
10. Seow LSE, Chong SA, Wang P, et al. *Comprehensive Psychiatry* 2017;74:196-203
11. Zaki N, Sadek H, Hewedi D. et al. Metabolic profile and indices in a sample of drug-naïve patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Middle East Curr Psychiatry* 2014;21:22-7.
12. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2016:461.
13. Stecker T, Sparks S. Prevalence of obese patients in a primary care setting. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:373-6.
14. Ng M, Fleming T, Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.

15. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA*. 1993;270:2207-12.
16. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP. et al.: Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001;101(3):277-88.
17. de Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
18. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
19. de Hert M, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51
20. de Hert M, Yu WP, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone, and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
21. Bushe CJ, Slooff CJ, Haddad PM. et al. Weight change from 3-year observational data: findings from the worldwide schizophrenia outpatient health outcomes database. *J Clin Psychiatry* 2012;73:749-55.
22. Tarricone I, Ferrari-Gozzi B, Serretti A, et al. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40:187-200.
23. Bak M, Fransen A, Janssen J. et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a metaanalysis. *PLoS ONE* 2014;9:e94122.
24. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-97.
25. Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia De La Foz V, Martinez Garcia O. et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res* 2014;159:90-94.
26. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. (2013) 14;382(9896):951-62
27. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
28. Parsons B, Allison DB, Loebel A. et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr. Res.* 2009;110:103-10.

29. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP. et al. Effectiveness of anti-psychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:1209-23
30. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. et. al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *European Guidelines for Obesity Management in Adults.* *Obes Facts* 2015;8:402-24.
31. Toplak H, Woodward E, Yumuk V., et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts.* 2015;8:166-74.
32. Gurevich-Panigrahi T, Panigrahi S, Wiechec E, et al. Obesity: Pathophysiology and Clinical Management. *Current Medicinal Chemistry*, 2009,16(1);506-21.
33. Campfield, LA, Smith FJ, Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science*, 1998;280:1383-7.
34. Scott S. *The Prescription*, 20th ed Baltimore MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
35. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG. et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1994;18:129-35.
36. Fidler MC, Sanchez M, Raether B. et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.
37. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ. et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36.
38. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1437-46.
39. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet*, 2000;356:2119-25.
40. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J.* 2005;19:1567-9.
41. Akbas F, Gasteyger C, Sjodin A. et al. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obes. Rev.*, 2009;10(1):58-67.
42. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM. et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-75.
43. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007;369:71-7.
44. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*, 2000;20:270-9.

45. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999;281:235-42.
46. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T. et al Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*, 1998;352:167-72.
47. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH. et al. Pharmacological Management of Obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62.
48. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K. et al. A Randomized Controlled Trial of 3.0 mg Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.
49. Wang FF, Wu Y, Zhu HY. et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* 2018;19(10):1424-45.
50. Aktar N, Qureshi KN, Shahid Ferdous H. Obesity: A Review of Pathogenesis and Management Strategies in Adult. *Delta Med Col J*. 2017;5(1).
51. Khera R, Murad MH, Chandar AK. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315 (22):2424-34.
52. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577-85.
53. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig* 2018;9(4):701-3.
54. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y. et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014;510:542-6.
55. Lee SH, Jin S, Lee HS. et al. Metformin discontinuation for less than 72 h is suboptimal for F-18 FDG PET/CT interpretation of the bowel. *Ann Nucl Med* 2016;30:629-36.
56. Wu H, Esteve E, Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017;23:850-8.
57. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—2016 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
58. Liu C, Wu D, Zheng X. et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(2):142-8.
59. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:550-4.

60. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35:731-7.
61. Malin SK, Nightingale J, Choi S. et al. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity* 2012;21:93-100.
62. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in nondiabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
63. Wang M, Tong JH, Zhu G. et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2012;138:54-7.
64. Ellinger LK, Iperna HJ, Stachnik JM. Efficacy of Metformin and Topiramate in Prevention and Treatment of Second-Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Ann Pharmacother* 2010;44:668-79.
65. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. Topamax (topiramate) Fullprescribing information. Titusville, NJ, 2012. Available at: <http://www.topamax.com/sites/default/files/topamax.pdf#zoom=100>.
66. Bray GA, Hollander P, Klein S. et al. A 6-Month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11(6):722-33.
67. Domecg JP, Prutsky G, Leppin A. et al: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):363-70.
68. Lévy E, Agbokou C, Ferreri F. Topiramate – induced weight loss in schizophrenia: A retrospective case series study. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(2):234-9.
69. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(4):465-72.
70. Husum H, Van Kammen D, Termeer E. et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line ‘depressed’ rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1292-9.
71. Richard D, Ferland J, Lalonde J. et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961-6.
72. Rucker D, Padwal R, Li SK. et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335: 1194-9.
73. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J. et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):373-81.
74. Rodgers JR, Tschöp MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5(5):621-6.

75. James WP, Caterson ID, Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
76. Singh J, Kumar R. Phentermine-Topiramate: First Combination Drug for Obesity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5:157-58.
77. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C. et al. Evaluation of Phentermine and Topiramate versus Phentermine/Topiramate Extended-Release in Obese Adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:2163-71.
78. Khera R, Murad MH, Chandar AK. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315(22):2424-34.
79. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M. et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(1):30-9.
80. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1411(1):106-19.
81. Halseth A, Shan K, Walsh B. et al. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(2):338-45.
82. Apovian CM, Aronne L, Rubino D. et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(5):935-43.
83. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med* 2018; 130(2):173-82.

Doc. dr Čedo D. MILJEVIĆ, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Čedo D. MILJEVIC, MD, PhD, Associate Professor, Institute of Mental Health, Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia

E-mail: cedo.miljevic@imh.org.rs