

Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ

¹Юнилайн О.А., ²Старостина Е.Г.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Metabolic effects of antipsychotic drugs

Unilinen O.A., Starostina E.G.

В настоящее время отмечается прогрессивный рост числа психических расстройств, лечение которых часто требует длительной психофармакотерапии. Суммарная популяционная распространенность заболеваний, требующих приема антипсихотических препаратов (АП), составляет 1–5%. В последнее время большое внимание уделяется аспектам соматического здоровья пациентов, страдающих психическими заболеваниями. В этой группе больных распространенность сахарного диабета, дислипидемии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше, чем в общей популяции [1], вследствие чего ожидаемая продолжительность жизни пациентов с психическими расстройствами оказывается примерно на 25–30 лет короче, чем у людей, не страдающих психическими расстройствами. Существенный вклад в метаболические и обменные нарушения вносит медикаментозная терапия, особенно антипсихотическими препаратами (нейролептиками).

Влияние нейролептиков на массу тела

Распространенность ожирения у пациентов с шизофренией достигает 40–60%, тогда как в общей популяции этот показатель равен 30%. До открытия и внедрения в практику нейролептиков было известно, что висцеральное ожирение при шизофрении встречается в три раза чаще, чем в общей популяции. Предполагалось, что это может быть связано с повышением продукции кортизола, нередко отмечающимся у больных шизофренией, и сопутствующей ей тяжелой депрессией. Кроме того, развитие ожирения у больных с психическими расстройствами связано с присущей им гиподинамией, перееданием и другими компонентами нездорового образа жизни.

Увеличение массы тела и развитие ожирения на фоне приема нейролептиков известно с момента их открытия. Наиболее остро данная проблема встала при изобретении второго, современного поколения – атипичных нейролептиков, которые обладают более выраженным влиянием на массу тела, по сравнению с типичными. Около 50–60% пациентов, длительно принимающих нейролептики, отмечают увеличение массы тела. Под фармакологическим набором веса принято понимать увеличение массы тела на 5–7% на фоне приема препарата, которое приводит к от-

казу от лечения или появлению других проблем со здоровьем. Увеличение массы тела, помимо медицинской, представляет для пациентов серьезную психологическую проблему, часто приводящую к некомплаентности и отказу от лечения. Известно, что отказ от приема нейролептиков вследствие набора веса является самой частой причиной рецидива и повторных госпитализаций больных с психическими расстройствами [2]. Типичные нейролептики в порядке убывания влияния на прибавку массы тела можно расположить в следующей последовательности: тиоридазин, хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, перфеназин.

Среди атипичных нейролептиков наибольшая прибавка массы тела ассоциирована с приемом клозапина и оланзапина. Реже прибавку массы тела вызывает кветиапин, сертиндол и рисперидон. Еще меньшая прибавка массы тела обычно отмечается при лечении амисульпридом. Наконец, наименьшим влиянием на массу тела обладают zipрасидон и арипипразол [3, 4].

В исследованиях продолжительностью от 2 до 6 месяцев было показано, что оланзапин вызывал увеличение массы тела на 2 кг больше, чем амисульприд, и на 4 кг больше, чем арипипразол. Прием клозапина приводил к увеличению массы тела на 3 кг больше, чем прием рисперидона, рисперидон увеличивал массу тела на 1 кг больше, чем амисульприд, сертиндол – на 1 кг больше, чем рисперидон.

Причины, которые лежат в основе прибавки веса на фоне терапии АП, до конца не изучены. По всей видимости, в основе лежит взаимодействие АП с центральными механизмами регуляции энергетического баланса. Так, в эксперименте на лабораторных мышах было показано, что терапия оланзапином или арипипразолом приводила к увеличению веса мышечной массы, у которых был свободный доступ к еде но при ограничении доступа к еде, ни оланзапин, ни арипипразол не вызывал увеличения веса. Таким образом, очевидно, что основной механизм прибавки массы тела при лечении нейролептиками заключается в повышении аппетита и потребления пищи.

Субъективно пациенты отмечают усиление аппетита и влечения к сладкой и жирной пище. Возможно, увеличенное потребление калорийной пищи имеет компенсаторный эффект, так как нейролептики, блокируя

дофаминовые рецепторы, снижают способность получать удовольствие.

Другой нейромедиатор — серотонин является хорошо известным фактором насыщения. Увеличение содержания серотонина в центральной нервной системе угнетает пищевой рефлекс, тогда как антагонисты серотониновых рецепторов стимулируют поступление энергии. Возможно, блокада 5-HT_{2c} рецепторов атипичными нейролептиками приводит к набору веса. Типичные нейролептики типа галоперидола, которые минимально взаимодействуют с данными рецепторами, меньше влияют на массу тела. С другой стороны, зипрасидон обладает высоким сродством к 5-HT_{2c} рецепторам, однако клинически не приводит к значимому увеличению веса.

Блокада гистаминовых рецепторов также приводит к увеличению веса — нейролептики с высоким сродством к H₁-рецепторам (клозапин и оланзапин) вызывают наибольшее увеличение веса, а наименьшее влияние на вес оказывают галоперидол, зипрасидон, сертиндол и арипипразол, препараты с низким сродством к H₁-рецепторам. Кроме увеличения потребления калорий с пищей, у пациентов с серьезными психическими расстройствами заметно снижается расход калорий. Последнее может быть связано с малоподвижным образом жизни, седативным эффектом препаратов и частыми госпитализациями.

Неоднократно высказывалось мнение, что одной из причин увеличения веса на фоне терапии нейролептиками является повышение уровня пролактина. Данных в поддержку этой точки зрения крайне мало, большинство исследований в этой области представляются неполными и противоречивыми [5, 6]. Убедительные доказательства того, что именно гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков, способствует развитию ожирения в этой группе пациентов, отсутствуют.

Следует подчеркнуть, что прибавка массы тела на фоне лечения нейролептиками во многом обратима. При переводе пациентов с рисперидона или оланзапина на зипрасидон может быть достигнуто снижение массы тела. По мнению Американской ассоциации диабета (ADA), при увеличении массы тела на 5% и более от исходной за любой период терапии необходимо заменить текущий нейролептик на другой препарат этого класса, обладающий меньшим влиянием на развитие ожирения.

Влияние АП на углеводный обмен

Вопрос, является ли шизофрения независимым фактором риска сахарного диабета 2 типа, остается открытым. В течение 20-го столетия было выявлено, что у больных шизофренией отмечается более высокая частота гипергликемии и нарушения толерантности к глюкозе [1]. При исследовании малых групп пациентов с шизофренией, которые никогда не принимали нейролептики, была выявлена большая частота повышения гликемии натощак и более выраженная инсулинорезистентность, чем в контрольной группе лиц без шизофрении. К возможным причинам этого можно отнести развитие висцерального ожирения у больных шизофренией (даже в отсутствие приема нейролептиков), повышение продукции кортизола, генетическую предрасположенность (30% больных шизофренией имеют отягощенный по сахарному диабету 2 типа семейный анамнез, по сравнению с 4,6% здоровых лиц).

О способности нейролептиков вызывать сахарный диабет известно с момента их внедрения в клиническую практику. Первые сообщения о гипергликемическом эффекте нейролептиков фенотиазинового ряда появились в 1956 году. С этого момента частота сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией неуклонно растет: с 4,2% в 1956 году до 17,2% в 1968 г. В настоящее время среди пациентов с шизофренией сахарный диабет встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. Показано, что современные атипичные нейролептики значительно в большей степени влияют на углеводный обмен, чем типичные нейролептики первого поколения.

Степень нарушения углеводного обмена может варьировать в зависимости от вида препарата. Наиболее выраженные нарушения углеводного обмена отмечаются на фоне терапии клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном. Наибольшее число случаев впервые выявленного диабета и диабетического кетоацидоза отмечается при лечении клозапином и оланзапином. Частота впервые выявленного диабета на фоне приема клозапина составляет от 12 до 36%, на фоне терапии оланзапином — от 6 до 35%. В литературе описаны случаи диабетического кетоацидоза с летальными исходами, ассоциированные с приемом оланзапина.

При терапии рисперидоном и кветиапином отмечается сравнительно небольшая частота развития сахарного диабета, на фоне зипрасидона таких случаев не описано вовсе.

Согласно утверждению ADA, клозапин и оланзапин имеют максимальный риск развития сахарного диабета, по сравнению с другими нейролептиками. Что касается рисперидона и кветиапина, то литературные данные относительно противоречивы и не позволяют точно количественно оценить повышение риска диабета при лечении этими препаратами. Также отсутствуют убедительные доказательства о повышении риска развития сахарного диабета на фоне терапии зипрасидоном и арипипразолом. Однако не исключено, что это связано лишь со сравнительно недавним внедрением кветиапина и зипрасидона в клиническую практику и недостаточно широким их применением. Хлорпромазин и галоперидол также не повышают риск развития сахарного диабета.

Одно из самых крупных проспективных исследований нейролептиков САПЕ, хотя и не предназначалось специально для изучения нарушений углеводного обмена, в целом подтверждает эти данные: максимальное увеличение гликемии отмечалось в группе оланзапина (0,8 ммоль/л), меньше — в группе кветиапина и рисперидона (по 0,4 ммоль/л), и минимальное увеличение — в группе зипрасидона (0,2 ммоль/л) [7].

По всей видимости, в основе нарушений углеводного обмена лежит увеличение массы тела на фоне приема нейролептиков. С другой стороны показано, что клозапин может индуцировать развитие сахарного диабета даже при нормальном индексе массы тела. Скорее всего, АП могут вызывать инсулинорезистентность как напрямую, так и опосредованно, через увеличение веса. Снижение чувствительности к инсулину с последующим развитием инсулинорезистентности на фоне терапии нейролептиками неоднократно констатировалось в научных исследованиях [8]. Прямое влияние на углеводный обмен возможно из-за воздействия нейролептиков на трансмембранный транспорт глюкозы.

Таблица 1

Клинические рекомендации Американской диабетической ассоциации по ведению пациентов, длительное время принимающих атипичные нейролептики (American Diabetes Association, 2004; Barnett A.M. et al., 2007).

Измеряемые показатели	Исходно	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно
Личный/наследственный анамнез, физикальный осмотр	Х					Х
Индекс массы тела	Х	Х	Х	Х	Х	Х
Окружность талии	Х					Х
АД	Х			Х		Х
Уровень гликемии натощак/HbA _{1c}	Х			Х		Х
Липидный спектр	Х			Х		Х

Влияние нейролептиков на липидный обмен

Как и прибавка массы тела, и развитие нарушений углеводного обмена, дислипидемия чаще отмечается на фоне лечения атипичными, чем типичными нейролептиками. Изменения липидного спектра на фоне приема нейролептиков имеют типично атерогенный характер и заключаются в повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, снижении уровня холестерина ЛПВП и повышении уровня холестерина ЛПНП. Среди атипичных нейролептиков к гиперхолестеринемии чаще всего приводят оланзапин, клозапин и амисульприд. Несколько в меньшей степени уровень холестерина повышает кветиапин, еще реже — рисперидон. Арипипразол и зипрасидон характеризуются наименьшим влиянием на липидный обмен. Имеются данные относительно снижения уровня триглицеридов плазмы на фоне приема галоперидола, рисперидона и зипрасидона [9].

Показано, что дислипидемия на фоне приема нейролептиков может развиваться независимо от увеличения массы тела. В исследовании CATIE наибольшие изменения метаболических параметров были связаны с применением оланзапина (общий холестерин по сравнению с фоновыми показателями вырос на 0,2 ммоль/л, а триглицериды — на 0,5 ммоль/л), снижение уровня холестерина и триглицеридов отмечалось на фоне приема рисперидона и зипрасидона [7]. Аналогичные данные были получены при длительном сравнительном исследовании оланзапина и арипипразола: при применении оланзапина уровни липидов в крови было в несколько раз выше.

Заключение

Учитывая возможное негативное влияние ряда нейролептиков на обмен веществ, необходим индивидуальный

подбор терапии с учетом сопутствующих соматических заболеваний. Одними из самых «метаболически нейтральных» нейролептиков могут считаться арипипразол и зипрасидон. Прием арипипразола крайне редко сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена, а также развитием ожирения.

Согласно клиническим рекомендациям ADA, все пациенты, длительно получающие терапию нейролептиками, нуждаются в специальном скрининге с периодическим измерением веса, гликемии, липидного спектра (табл. 1). При развитии нарушений углеводного, липидного обмена, выраженной прибавке массы тела или декомпенсации уже имеющихся нарушений показана коррекция психотропной терапии с учетом психического статуса пациента; однако такая коррекция бывает возможной не всегда из-за разной чувствительности одного и того же пациента к разным нейролептикам и разной эффективности нейролептиков при множестве вариантов течения психозов. Плановая смена нейролептика на препарат с менее выраженным влиянием на метаболизм представляется целесообразной только после достижения ремиссии психического расстройства. В период изменения психотропной терапии пациент нуждается в тщательном наблюдении психиатра. В любом случае, как и у лиц без психических расстройств, основой для эффективного уменьшения прибавки массы тела, развития или декомпенсации сахарного диабета и дислипидемии является рациональное питание с умеренным снижением калорийности, ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, повышением физической активности, а также назначение традиционных сахароснижающих и гиполипидемических средств при необходимости.

Литература

- Gury C. Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics. *Encephale*. 2004 Jul-Aug;30(4):382–91.
- Weiden P, Mackell J, McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia Res*. 2004;66:51–57.
- Fiedorowicz J, Miller D, Jeffrey R, Chadi A, Ellingrod L, William G. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(1):25–36.
- Newcomer J. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 (Suppl 1):1–93.
- Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias M, Hernandez L. Antipsychotic Drugs and Obesity: Is Prolactin Involved? *Can J Psychiatry*. 2001;46:829–834.
- Melkersson K, Berinder K, Hulting A. Effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on anthropometric measures, insulin sensitivity and lipid profile in patients with schizophrenia or related psychoses. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):428–36.
- Lieberman J. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:1209–23.
- Haupt D, Newcomer J. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 27:15–26; discussion 40–1.

Юнилайнен О.А. ФГБУ Эндокринологический научный центр
E-mail: olga84@yandex.ru

Старостина Е.Г. ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
E-mail: elena.starostina@rambler.ru