

Состояние углеводного и липидного обмена у больных параноидной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами

Барденштейн Л.М., Мкртумян А.М., Алешкина Г.А.

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва
(ректор — заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор О.О. Янушевич)

Цель. Изучение влияния терапии классическими и атипичными антипсихотическими препаратами (АА) на динамику толерантности к глюкозе и некоторых показателей липидного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с развившимся впервые в жизни психотическим эпизодом, отвечающим критериям параноидной шизофрении (МКБ — 10). В первую группу вошли больные, получающие галоперидол, вторую группу составили пациенты, получающие атипичные антипсихотические препараты (АА). Использовались биохимический, антропометрический, статистический методы.

Результаты. У 12% пациентов, получавших АА, выявлено нарушение толерантности к глюкозе на 8 неделе терапии, у 4% больных — сахарный диабет (СД).

Заключение. Терапия с использованием атипичных антипсихотических препаратов оказывает существенное влияние на состояние углеводного обмена у больных параноидной шизофренией по сравнению с галоперидолом.

Ключевые слова: шизофрения, галоперидол, антипсихотические препараты, сахарный диабет

Metabolic disturbances in patients with paranoid schizophrenia treated with atypical antipsychotic drugs

Bardenshtein L.M., Mkrtumyan A.M., Aleshkina G.A.

Moscow State Medical Stomatological University, Moscow

Aim. To study effect of therapy with traditional and atypical (AA) antipsychotic drugs on dynamics of glucose tolerance and selected parameters of lipid metabolism.

Materials and methods. A total of 50 patients who for the first time experienced a psychotic episode meeting criteria for paranoid schizophrenia (ICD-10). Group 1 included patients treated with haloperidol, group 2 patients given AA agents. Biochemical, anthropometric, and statistical methods were used.

Results. 12% and 8% of the patients given AA presented with impaired glucose tolerance and diabetes respectively on week 8 after the onset of therapy.

Conclusion. Treatment with AA antipsychotic drugs has more pronounced effect on carbohydrate metabolism in patients with paranoid schizophrenia than haloperidol therapy.

Key words: schizophrenia, haloperidol, antipsychotic, diabetes mellitus

Продолжительность жизни пациентов с шизофренией на 20% меньше, чем в общей популяции [1, 2]. Кроме того, у пациентов, страдающих шизофренией, вероятность сердечно-сосудистой смертности в 2 раза выше [1, 3, 4], что соотносится с высокими показателями ожирения, липидных нарушений, диабета, артериальной гипертензии у этой категории больных [5, 6, 7, 8, 9]. В последние годы для лечения шизофрении все шире применяются атипичные антипсихотические препараты. По данным некоторых исследователей, отмечается достаточно высокая коморбидность шизофрении и метаболических расстройств, возникающих в процессе терапии антипсихотиками новой генерации. По результатам исследования «Pfizer Study 054», у пациентов с шизофренией, которым назначалась антипсихотическая терапия, отмечалось статистически достоверное изменение уровня триглицеридов натощак после 3 недель лечения. Концентрация триглицеридов плазмы увеличивалась при применении оланзапина и кветиапина на 31% и 18% соответственно, тогда как в процессе лечения галоперидолом уровень триглицеридов снижался на 18% [10]. Newcomer J.W., Haupt D.W., Melson A.K. [11] оценивали влияние конвенциональных и атипичных антипсихотиков на регуляцию обмена глюкозы у больных шизофренией, не имеющих диабета. Все пациенты были распределены на группы, сходные по возрасту и весу. При проведении перорального теста толерантности к глюкозе у пациентов, получавших оланзапин или клозапин, выявлено достоверное повышение уровня глюкозы плазмы натощак и постнагрузочных показателей

по сравнению с группой, получавшей галоперидол. Несколько публикаций демонстрируют временную связь между началом лечения и развитием побочных эффектов. Вероятность развития нарушений углеводного обмена нарастает по мере увеличения длительности антипсихотической терапии. В группе больных, в течение года принимавших клозапин, сахарный диабет (СД) развился у 14,7%, в группе оланзапина — у 26,7% пациентов [12, 13, 14]. Из проявлений метаболических побочных эффектов в отечественной научной литературе антипсихотических препаратов наиболее подробно описано нейролептическое ожирение [15, 16, 17]. Вместе с тем сопутствующие ему феномены: дислипидемия, нарушение утилизации глюкозы изучены недостаточно. Целью данного исследования явилось изучение влияния терапии классическими и атипичными антипсихотическими препаратами на динамику толерантности к глюкозе

Таблица 1

Исходные биохимические и антропометрические показатели		
Исходный показатель	Галоперидол (группа 1) n=25	АА (группа 2) n=25
Глюкоза (ммоль/л)	5,0±0,5	4,9±0,6
Холестерин (ммоль/л)	4,5±0,9	4,1±0,7
Триглицериды (ммоль/л)	1,2±0,3	1,1±0,2
ИМТ (кг/м ²)	22,5±4,1	22,5±4,8
ОТ/ОБ	0,9±0,1	0,9±0,1

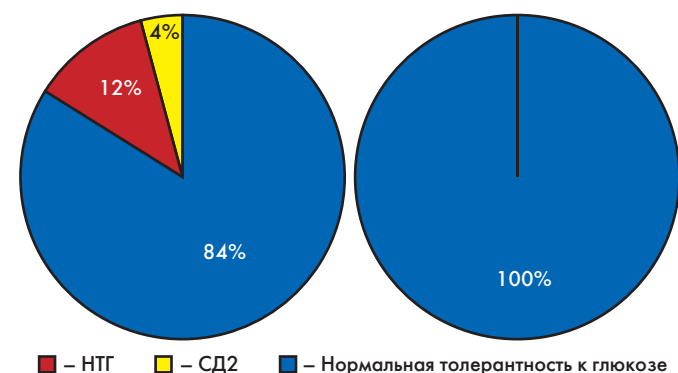


Рис. 1. Частота встречаемости нарушений углеводного обмена у больных шизофренией к 8-й неделе антипсихотической терапии (%)

и некоторых показателей липидного обмена у больных параноидной шизофренией.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных (20 мужчин и 30 женщин) с развившимся впервые в жизни психотическим состоянием, отвечающим критериям параноидной шизофрении по МКБ-10. Эти пациенты были случайным образом распределены в 2 группы по 25 человек в каждой. В группе 1 ($n=25$, средний возраст — $30,8 \pm 8,9$ лет) назначался галоперидол, в группе 2 ($n=25$, средний возраст — $31,3 \pm 9,4$ лет) — атипичные антипсихотические препараты (АА): оланзапин, клозапин, кветиапин. Наследственная отягощенность по СД отмечалась у 8% пациентов группы 1 и у 12% больных — в группе 2. Обе группы характеризовались сопоставимыми исходными биохимическими и антропометрическими показателями.

Методы: биохимический — определение уровня глюкозы крови натощак, триглицеридов, общего холестерина; антропометрический — измерение веса, роста, определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношения ОТ/ОБ.

Для выявления латентных нарушений углеводного обмена на 8 неделе исследования применялся пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). Исследование проводилось утром натощак после ночного 10-14-часового голодания. После первого взятия крови из пальца обследуемый принимал внутрь 75 г глюкозы в 250 мл воды в течение 5 минут. Затем производился забор капиллярной крови через 2 часа после приема глюкозы, так как эти периоды наиболее показательны для характеристики функционального состояния инсулярного аппарата [18].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистического пакета Microsoft Excel 7.0, программы «Биостатистика». Достоверность разности средних и относительных величин определялась с помощью критерия соответствия χ^2 , а также по доверительному критерию (t). Различия между группами признавались достоверными при $t > 2$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза 95,5% и более ($p < 0,05$). Средние величины представлены в виде $M \pm \delta$, где M — средняя величина, δ — стандартное отклонение.

Результаты

На момент включения в исследование все больные 1 и 2 групп имели нормальные значения концентрации глюкозы натощак. Средний показатель составил $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л и $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно.

Следует отметить, что ни у одного больного в группе галоперидола не отмечалось превышения нормальных показателей

глюкозы в ходе исследования. Средний уровень глюкозы натощак (8 неделя) составил $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л. Средняя концентрация глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки — $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л. В ходе изучения данной группы не было зафиксировано существенных колебаний уровня глюкозы натощак по сравнению с фоновыми показателями. У 40% больных, принимавших галоперидол, отмечалось незначительное снижение содержания глюкозы в плазме крови натощак от 0,1 до 0,5 ммоль/л, у 48% — некоторое увеличение, не превышающее 0,5 ммоль/л. В группе 2 отмечены более выраженные изменения концентрации глюкозы по сравнению с фоновыми показателями. У 84% пациентов зарегистрирована тенденция к повышению уровня глюкозы в плазме крови от 0,2 до 2,5 ммоль/л.

У 1 пациента из 25, получавших АА, уровень глюкозы в плазме капиллярной крови натощак составил 7,4 ммоль/л. Анализ результатов проведенного через несколько дней ПТТГ показал: 7,5 ммоль/л — натощак и 14,4 ммоль/л — через 2 часа после углеводной нагрузки. Таким образом, у 4% больных группы 2 через 8 недель терапии атипичными нейролептиками развился СД 2 типа (СД2).

Нарушение толерантности к глюкозе было определено у 2 больных из группы 2, что составило 12%. В целом, у 16% больных, принимавших АА, было выявлено нарушение углеводного обмена к 8 неделе терапии по результатам ПТТГ.

Средний уровень глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки в группе 1 составил $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л и $6,7 \pm 2,2$ ммоль/л в группе 2, $p \leq 0,01$.

АА и Галоперидол

При сравнении показателей липидного обмена достоверных различий между группами не выявлено. Исходный липидный профиль характеризовался сопоставимыми показателями. Средний уровень холестерина составил $4,5 \pm 0,9$ ммоль/л в группе галоперидола и $4,1 \pm 0,7$ ммоль/л — в группе АА, средний уровень триглицеридов — $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л и $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно. По результатам 8-недельного курса антипсихотической терапии, у 32% пациентов в группе 1 отмечалось превышение нормального уровня холестерина. Различия статистически достоверно, $p \leq 0,05$ (критерий χ^2). Этот результат оказался неожиданным в свете имеющихся представлений о незначительном влиянии галоперидола на показатели липидного профиля [10].

Что касается содержания триглицеридов в плазме крови натощак, то различия между группами не достигали статистической значимости. Превышение допустимых значений этого показателя на 8 неделе исследования было выявлено у 12% больных, принимавших галоперидол, и у 20% пациентов, получавших атипичные нейролептики. Таким образом, отмечается тенденция к некоторому преобладанию в группе 2 больных с повышенным уровнем триглицеридов, что соответствует ожиданиям, исходя из имеющихся литературных данных [10, 14, 15].

Большинство исследователей относят избыточную массу тела к четко установленным факторам риска развития СД2 [18, 20]. Имеется тесная корреляционная связь частоты развития СД2 с ИМТ, а также абдоминальным типом ожирения, для определения которого используется соотношение ОТ/ОБ. Исходя из этого представляется важным оценка динамики веса в процессе антипсихотической терапии.

Увеличение массы тела зафиксировано у 44% больных, получавших галоперидол, и у 72%, принимавших АА ($p \leq 0,01$). Снижение веса отмечалось у 48% пациентов в группе 1 и только у 24% — в группе 2, $p \leq 0,05$. Следует отметить, что у всех больных с нарушением углеводного обмена, по результатам ПТТГ (16%), отмечалось увеличение массы тела в среднем на 1 кг за 8 недель терапии. В ходе исследования значимого изменения

ОТ/ОБ не выявлено. В обеих группах после 8 недель терапии отмечались одинаковые средние соотношения ОТ/ОБ – $0,9 \pm 0,05$.

Заключение

1. Терапия с использованием атипичных антипсихотических препаратов (оланзапин, клозапин, кветиапин) оказывает существенное влияние на состояние углеводного обмена у больных параноидной шизофренией по сравнению с гало-

перидолом. У 12% пациентов, получавших АА, выявлено нарушение толерантности к глюкозе на 8 неделе терапии, у 4% результаты ПТТГ соответствовали СД.

2. Целесообразно проведение ПТТГ через 8 недель терапии атипичными нейролептиками.
3. В процессе антипсихотической терапии выявлено изменение уровня липидов натошак. Увеличение содержания холестерина достоверно чаще встречалось в группе галоперидола. При сравнении уровня триглицеридов отмечались различия на уровне тенденций.

Литература

1. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Brit. J. Psychiatry*. – 2000. – 177. – P. 212–217.
2. Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study // *Can. J. Psychiatry*. – 1991. – 36. – P. 239–245.
3. Mortensen P.B., Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients // *Brit. J. Psychiatry*. – 1993. – 163. – P. 183–189.
4. Osby U., Correia N., Brandt L. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden // *Schizophr. Res.* – 2000. – 45. – P. 21–28.
5. Дробижев М.Ю. К проблеме сахарного диабета у больных шизофренией (по материалам некоторых публикаций в журналах США) // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2007. – № 2 – С. 35–37.
6. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – 62, (suppl 7). – P. 22–31.
7. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1999. – 187. – P. 496–502.
8. Meyer J.M. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001 – 21. – P. 369–374.
9. Redelmeier D.A., Tan S.H., Booth G.L. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – 338. – P. 1516–1520.
10. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W., Henderson D.S., Sernyak M.J., Davidson M., Lindenmayer J.P., Manoukian S.V., Banerji M.A., Lebovitz H.E., Hennekens C.H. Antipsychotic – induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – 65 (suppl 7). – P. 4–18.
11. Newcomer J.W., Haupt D.W., Melson A.K. Fasting plasma lipids, glucose and insulin, and C-reactive protein are related to adiposity in schizophrenia patients and controls [abstract // *Abstr. Soc. Neurosci.* – 2002. – P. 895.
12. Koller E.A., Cross J.T., Doraiswamy P.M., et. al. Risperidone – associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy*. – 2003. – 23. – P. 735–744.
13. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine – associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. – 2002. – 22. – P. 841–852.
14. Koller E.A., Schneider B., Bennett K., Dubitsky G. Clozapine – associated diabetes // *Am. J. Medicine*. – 2001. – 111. – P. 716–723.
15. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблема увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия. Приложение «Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии»*. – М. – 2003. – С. 22–28.
16. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 3–16.
17. Basson B.R., Kinon B.J., Taylor C.C., Szymanski K.A., Gilmore J.A., Tollefson G.D. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – 62. – P. 231–238.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
19. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J., et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – 160. – P. 290–296.
20. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // *Справочник поликлинического врача*. – 2007. – № 6. – С. 36–41.

Барденштейн Леонид Михайлович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

E-mail: barden@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Алешкина Галина Андреевна

врач-психиатр, ФГУ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Москва