

NOVINKY VE ZVYŠOVÁNÍ HMOTNOSTI A V METABOLICKÝCH KOMPLIKACÍCH PO ANTIPSYCHOTIKÁCH

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK, Praha

Nová antipsychotika přinášejí zásadní změnu kvality v psychiatrické léčbě. Bohužel častým vedlejším účinkem je vzestup hmotnosti, vznik diabetu a vzestup hladiny lipidů. V poslední době se zdá, že rozdíly mezi jednotlivými antipsychotiky ve výskytu těchto vedlejších účinků jsou menší než se dříve myslelo. Celosvětově je totiž více využívána edukace pacientů a tím se stávají rizika jednotlivých skupin léků srovnatelná. O nutnosti dietních a režimových opatření k prevenci metabolických komplikací by měl být poučen každý pacient.

Klíčová slova: hyperlipoproteinémie, diabetes, schizofrenie, deprese, edukace pacientů.

NEW INFORMATION ON WEIGHT GAIN AND METABOLIC COMPLICATIONS DURING TREATMENT WITH PSYCHOTHERAPEUTICS

New antipsychotic drugs have resulted in principal change in quality of psychiatric care. Unfortunately, weight gain, development of diabetes and rise in serum lipid levels are the frequent side effects. It seems lately, that differences in occurrence of these side effects among particular psychotherapeutics are minor than previously assumed. All over the world, attention is being given to education of patients and thus risks of particular groups of drugs have become comparable. Each patient should be advised of necessity of dietary and regime arrangements to prevent metabolic complications.

Key words: hyperlipoproteinemia, diabetes, schizophrenia, depression, education of patients.

Úvod

Ovlivnění hmotnosti antipsychotiky je dávným nepříjemným vedlejším účinkem zejména klasických neuroleptik a tricyklických antidepresiv. Tyto efekty dobře znají ze své praxe a anamnéz nemocných diabetologové a obezitologové i psychiatři. Efekt na vzestup hmotnosti není jediným negativním jevem. Ještě závažnějším nepříznivým efektem je vyvolání cukrovky (12). Cukrovka zkracuje život ještě více než obezita. Léčba cukrovky je ekonomicky náročná a zatěžuje zdravotnictví v každé zemi. Dále je dnes známo, že působení antipsychotik je někdy aterogenní a vedle vzestupu glykémie a hmotnosti je dokumentován vztah k vzestupu lipidů, cytokoninů a dalších aterogenních faktorů (4, 5, 13).

V roce 2002 jsme v nakladatelství Triton vydali knížku *Obezita a psychofarmaka* (10). Pojednává stručně o problematice cukrovky, obezity a metabolického syndromu. Dále je uvedena kapitola o projevech inzulinorezistence v mozku, vztazích deprese a schizofrenie k metabolickému syndromu, dále o působení antipsychotik na beta-buňku pankreatu a o problematice vzniku diabetické ketoacidózy po podávání antipsychotik. V příslušných kapitolách je pak uvedeno podrobně, jak která antipsychotika a antidepresiva působí na hmotnost a diabetes.

Za poslední rok došlo v této oblasti ke třem změnám:

1. na základě dalších studií a metaanalýz se objektivně změnil náhled na potenciál léků vyvolávat obezitu a diabetes
2. přibýlo článků o problematice vztahu hyperlipoproteinémií a antipsychotik
3. stále více pozornosti je věnováno edukaci pacientů.

Stručně o historii vzestupu hmotnosti po antipsychotikách

V psychiatrické literatuře byly uváděny různé žebříčky antipsychotik podle vlivu na vzestup hmotnosti (podrob-

ně např. v 2, 10, 12). Od největšího vzestupu hmotnosti k nule se uvádělo např. pořadí: clozapin, olanzapin, thioridazin, sertindol, chlorpromazin, haloperidol, risperidon, fluphenazin, ziprasidon.

Jinou možností je kvantifikace vzestupu hmotnosti (tabulka 1). V tabulce však autoři řadí i některá antiepileptika a antimanika.

Vysoký vzestup hmotnosti po léčbě neuroleptiky byl vždy jen velmi individuální. I po léčích, po kterých vzestup hmotnosti v souborech převažuje, se vyskytují nemocní s hmotnostním úbytkem. Např. i po těch atypických neuroleptikách, po kterých se typicky uváděl vzestup hmotnosti, však cca 20–25 % pacientů hubne.

Prediktorem hmotnostního vzestupu je klasicky:

- a) časný vzestup hmotnosti v prvních týdnech
- b) nízké počáteční BMI
- c) zvýšená chuť k jídlu.

Přírůstek hmotnosti je pravděpodobně vázán spíše na ovlivnění histaminových receptorů H1 a serotoninových receptorů 52c. Hmotnost tedy zvyšují spíše tzv. multireceptoroví agonisté (MARTA).

Tabulka 1. Psychofarmaka podle vlivu na změnu hmotnosti (starší názor)
Klasifikace: 4 největší vzestup, 0 bez vzestupu

Antidepresiva • amitriptylin 3, imipramin 2 • citalopram, fluoxetin, fluvoxamin 0–1 • MAO inhibitory – neselektivní 2–3, typ A 0, typ B 0 • mirtazapin 4, bupropion, nefazodon 0,
Antipsychotika • clozapin 4, olanzapin 4, risperidon 1 • zotepin 4, chlorpromazin, thioridazin 2–3, haloperidol 1, loxapin 0, diazepam 0 • carbamazepin 1–2 • lithium 3–4 • valproat 3–4, topiramát 0, gabapentin 1

Vztahy diabetu 2. typu a schizofrenie existují nezávisle na léčbě antipsychotiky. U schizofreniků je diabetes asi 2–4× častější (11).

Publikovány byly desítky případů těžkého ohrožení života diabetickou ketoacidózou za léčby pratically všemi atypickými neuroleptiky (12). Patogeneticky se předpokládá, že může jít i o přímé vlivy na beta-buňku. Předpokládat lze i prohloubení inzulinorezistence vzestupem hmotnosti.

Hmotnostní vzestup je podmíněn působením na receptory 5-HT_{2c}, zatímco toxický efekt na beta-buňku 5-HT_{1A}.

Emergentní situace s hospitalizací související s cukrovkou a ketoacidózou se vyskytuje vzácně po všech atypických neuroleptících. Připomínají tedy spíše diabetes 1. typu (14).

Již mnoho let se v literatuře uvádí častější koincidence inzulinorezistence, obezity a diabetu s depresí (11).

Tabulka 2. Riziko vzniku diabetu po antipsychotikách podle věku a pohlaví (referenčně vztaženo na věkovou skupinu 18–44 let resp. na ženy). (!) Tabulka nevyjadřuje celkové riziko léčby (to je v tabulce 3) ale srovnává jen uvedené skupiny pacientů

	Relativní riziko	p menší než
Typická antipsychotika celkem		
věk 45–64	2,4	0,001
věk nad 65	3,4	0,001
muži	1,0	0,81
Haloperidol		
věk 45–64	4,5	0,016
věk nad 65	5,9	0,002
muži	1,3	0,12
Thioridazine		
věk 45–64	1,7	0,20
věk nad 65	2,1	0,06
muži	0,8	0,47
typická neuroleptika celkem		
Věk 45–64	2,8	0,001
Věk nad 65	6,1	0,001
Muži	1,3	0,001
Clozapin		
Věk 45–64	3,0	0,37
Věk nad 65	3,4	0,27
Muži	0,7	0,64
Olanzapin		
Věk 45–64	2,6	0,001
Věk nad 65	6,5	0,001
Muži	1,3	0,058
Quetiapin		
Věk 45–64	1,0	0,9670
Věk nad 65	3,0	0,0095
Muži	1,1	0,7649
Risperidon		
Věk 45–64	3,7	0,0001
Věk nad 65	6,6	0,0001
Muži	1,3	0,0010
Celá populace nepsychotická		
Věk 45–64	3,4	0,0001
Věk nad 65	4,0	0,0001
Muži	1,1	0,0001

U metabolického syndromu je přítomen systémový zánět (11). Je zajímavé, že podobný osud potkal i teorie vzniku deprese. Je typické, že depresivní pacienti mají vyšší hladiny cytokininů a spekuluje se o vztahu deprese a zánětu.

Pravděpodobně nejčastěji používanou skupinou antidepresiv u oběžných pacientů s depresí jsou selektivní blokátory reuptaku serotoninu (SSRI). Nejčastěji je pravděpodobně podáván fluoxetin, po kterém depresivní pacienti často hubnou. Po několika měsících se tento výhodný efekt obvykle zastaví.

Nové analýzy vztahu diabetu a podávání antipsychotik

Vliv antipsychotik na vznik diabetu je stále zkoumán a v poslední době přinesl nová fakta článek Buseho (3) (tabulka 2 a 3). Rozsáhlá studie na téměř 20 tisících pacientech léčených typickými antipsychotiky a na téměř 40 tisících pacientech léčených atypickým antipsychotiky ukázala tato fakta:

1. vznik diabetu je významně závislý na věku pacienta
2. muži jsou vznikem diabetu po antipsychotikách ohroženi více než ženy
3. riziko vzniku diabetu při léčbě typickými a atypickými antipsychotiky bylo srovnatelné
4. z atypických neuroleptik bylo riziko průměrné po olanzapinu, vyšší po risperidonu a nižší po quetiapinu
5. nebyl zjištěn rozdíl rizik podle dávky léku, jen u quetiapinu riziko s dávkou stoupá.

Celkem lze shrnout, že došlo k setření rozdílů mezi jednotlivými antipsychotiky oproti starším názorům. Mimo jiné může jít o významný vliv edukace pacientů, která stírá rozdíly mezi jednotlivými léky.

Antipsychotika a lipidy

S ohledem na to, co bylo výše uvedeno o Reavenově metabolickém syndromu, by bylo divné, kdyby efekt antipsychotik na hmotnost byl izolovaný. Působí negativně i na další složky metabolického syndromu. Olanzapin zvyšuje hladinu triglyceridů a inzulinémii. Prokázán byl také vzestup leptinu. Vzestup triglyceridů koreluje se vzestupem hmotnosti. Po antidepresivu amitriptylinu dochází k vzestupu solubilního receptoru tumor necrosis faktoru (TNF) alfa. Viv na TNF alfa je velmi časný a tedy potenciálně dobře monitorovatelný.

Tabulka 3. Riziko vzniku diabetu po antipsychotikách

	relativní riziko	P menší než
Konvenční antipsychotika		
celkem	3,5	0,0001
haloperidol	3,1	0,0001
thioridazin	4,2	0,0001
Atypická antipsychotika		
celkem	3,1	0,0001
clozapin	3,3	0,0070
olanzapin	3,0	0,0001
quetiapin	1,7	0,0020
risperidon	3,4	0,0001

Vztahy mezi lipidy a psychickými onemocněními existují již primárně. Hypercholesterolémie může souviset se spíše anxiózním laděním pacienta a rovněž často určuje rezistenci na léčbu deprese (7, 8, 9).

Po atypických neuroleptikách dochází spíše k hypertriglyceridémii, a to mírně diferencovaně. Podle recentní práce Atmacy (1) byla srovnána čtyři běžně podávaná atypická neuroleptika. Po čtyřech týdnech došlo k největšímu vzestupu leptinu a triglyceridů po olanzapinu a clozapinu, střední vzestup byl po quetiapinu a nejmenší po risperidonu. Podobné výsledky vycházejí i v dalších pracích (2, 6). Analogem potenciálu antipsychotik vyvolat diabetickou ketoacidózu jsou ojediněle popsané obrovské vzestupy hladin triglyceridů (15).

Edukace pacientů a prevence metabolických komplikací

Uvedenému závažnému tématu neuroleptika – vzestup hmotnosti a vznik diabetes je celosvětově věnována velká pozornost. Velká energie je vynaložena také na edukaci pacientů a ukazuje se, že nepříznivý diabetogenní efekt je touto edukací odstranitelný.

Intervence dietou i fyzickou aktivitou může být u těchto pacientů velmi úspěšná. Ve Spojených státech jsou užívány jednoduché dvoustránkové materiály o pyramidě potravin a vhodnosti fyzické aktivity. V Německu jsou pacientům vydávány větší edukační materiály typu knížky o dietách a cvičení. I u nás jsme připravili leták, který je již pacientům distribuován.

Závěr

1. Obezita, diabetes a hyperlipoproteinémie jsou závažná onemocnění a je třeba jim věnovat pozornost i v psychiatrické praxi.
2. U všech pacientů léčených antipsychotiky, zejména atypickými i klasickými neuroleptiky, je vhodné monitorovat hmotnost, lipidy, glykémii.
3. Dnes jednoznačně platí, že dát pacientům nový lék ze skupiny antipsychotik a přitom ho alespoň orientačně nepoučit o vhodnosti dietních a režimových opatření, je chybou.
4. Nová antipsychotika přinášejí do psychiatrie zásadní změnu kvality, která může být využita jen při dokonalém předcházení jejich vedlejším účinkům. V případě obezity, diabetu a metabolických komplikací léčby je toto předcházení dobře proveditelné.

Literatura

1. Atmaca M, et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 598–604.
2. Baptista T, et al. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205–219.
3. Buse JB, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 164–170.
4. Henderson DC. Diabetes mellitus and other metabolic disturbances induced by atypical antipsychotic agents. *Curr Diab Rep*. 2002; 2: 135–140.
5. McIntyre RS, et al. Antipsychotic metabolic effect Weight gain, diabetes mellitus and Lipid abnormalities. *Can. J. Psychiatry* 2001; 46: 273–281.
6. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 425–433.

7. Papakostas GI, et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 146–151.
8. Peters H, et al. Serum cholesterol level comparison: control subjects, anxiety disorder patients, and obsessive-compulsive disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 557–562.
9. Sonawalla SB, et al. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics*. 2002; 43: 310–316.
10. Svačina Š. Obezita a psychofarmaka. Triton 2002.
11. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Triton 2003.
12. Svačina Š. Prevence diabetu. Galén 2003.
13. Svačina Š. Lipidy a psychofarmaka Ateroskleróza – metabolismus – klinika – léčba, 7, 2003, v tisku.
14. Šmahelová A. Akutní hyperglykemické komplikace u diabetu 1. a 2. typu. *Trendy v diabetologii* 5. Galén 2001.
15. Wetterling T. Hyperlipidemia--side-effect of the treatment with an atypical antipsychotic (zotepine) *Psychiatr Prax*. 2002; 29: 438–440.