PSYCHOFARMAKA A VZESTUP HMOTNOSTI

doc. MUDr. Štěpán Svačina, CSc.
Univerzita Karlova, I. lékařská fakulta, III. interní klinika

Metabolický syndrom je definován jako kombinace několika závažných onemocnění jakými jsou androidní obezita, některé hyperlipoproteinémie, koagulační odchylky, esenciální hypertenze a diabetes 2. typu. Základní známkou těchto nemocí je inzulínová rezistence, která je vyjádřena i v mozku. Pacienti s metabolickým syndromem jsou často depresivní a špatně spolupracují v dietě. Regulace chuti k jídlu se týká podobných mediátorů jako toxikománie, patogeneze deprese či schizofrenie. Léčba psychofarmaky vede často k vzestupu hmotnosti a vzniku cukrovky 2. typu. Tento nepříznivý efekt je různý u různých psychofarmak a týká se především osob s původně normální hmotností. Dietní edukace by měla být pravidelně užívána, pokud to stav pacienta umožňuje. Vzestup hmotnosti může vést i k vynechávání léčby samotným nemocným. Hmotnost by měla být důsledně monitorována u každého jedince.
Klíčová slova: obezita, inzulínová rezistence, váhový vzestup, diabetes, psychofarmaka.

PSYCHOTROPIC DRUGS AND WEIGHT GAIN
Metabolic syndrome was defined as combination of several diseases as android obesity, type 2 diabetes, hyperlipoproteinemia and hypertension. Insulin resistance is present in several tissues including brain. Patients are often depressive and they have bad compliance in diet treatment. Psychotropic drugs often induce weight gain and type 2 diabetes occurrence. Education in diet should be used to prevent weight gain. Weight gain variability is more pronounced between individuals and in lean subjects. Weight gain can lead to limitation in psychotropic drug adherence. Weight should be monitored in every patient.
Key words: obesity, inzulin resistance, weight gain, diabetes, psychotropic drugs.

Úvod

Obezita je onemocnění s rysy jak somatické, tak psychické nemoci. Metabolicky riziková androidní obezita se vyskytuje společně s hypertenzí, hyperlipoproteinémiemi, koagulačními odchylkami a diabetem 2. typu jako součást tzv. Reavenova metabolického syndromu neboli syndromu inzulínové rezistence. Vyšší než normální hmotnost mají u nás téměř tři čtvrtiny dospělé populace. Diabetes 2. typu se vyskytuje celkově v 5 % naší populace a ve stáří dokonce u více než 20 % z nás. Cukrovka 2. typu je výrazně geneticky determinované onemocnění související s obezitou a vlohy pro toto onemocnění má tedy více než pětina naší populace. Tento typ cukrovky může dříve či později vzniknout jen u toho jedince, který k tomu má genetickou vlohu. Vzestup hmotnosti ale významně posouvá vznik cukrovky do nižšího věku. U obezity se vlivy genetické a vlivy prostředí kombinují přibližně 1:1. Celkově lze odhadnout, že během života dojde k rozvoji složek metabolického syndromu až u 60 % naší populace. U tak vysokého počtu osob by tedy měla být psychofarmaka podávána citlivě s metabolickým sledováním a dietní edukací.

Mozek, inzulínová rezistence a psychika obézních

Fenomén inzulínorezistence je vyjádřen u metabolického syndromu klasicky zejména ve svalech, játrech, tukové tkáni, nově pak i v endotelu, vaskulárním hladkém svalu a destičkách (7, 8). Podle řady publikací jsou však s inzulínorezistencí související změny přítomny i v mozku. Inzulín fyziologicky vedle anorektického působení ovlivňuje např. tonus centrálního sympatiku. Tachykardie přítomná u esenciální hypertenze je výsledkem centrální inzulínorezistence (5). V mozku lze značeným inzulínem a leptinem prokázat dokonce srovnatelný počet vazebných míst pro inzulín a leptin (6).

Zvýšená chuť k jídlu může někdy mít rysy blízké toxikomaniím. Změny v centrech hladu a regulace chuti k jídlu se týkají podobných mediátorů jako toxikomanie, patogeneze deprese či schizofrenie, tedy např. serotoninu a dopaminu. Depresivní syndrom i schizofrenie jsou častější v populaci diabetiků. Obezita sice vede k určité sociální izolaci, ale psychické problémy nastávají obvykle až při redukci hmotnosti. U nemocných, kteří úspěšně redukovali, pak kontrastuje somatický efekt úbytku hmotnosti např. vymizení dušnosti či bolesti kloubů s tím, jak často a rychle léčba selhává a vzestup hmotnosti se vrací. Běžně známá špatná spolupráce nemocných při léčbě obezity i diabetu tedy může být i organického původu s příčinou ležící v centrálním nervovém systému a související s inzulínovou rezistencí. Prioritní je v tomto smyslu Horáčkova práce (2), která ukazuje pro internisty i psychiatry překvapivou korelaci mezi periferní inzulínovou rezistencí (tedy změnou přítomnou zejména ve svalech a játrech) a centrálními změnami serotoninergního systému (tedy reakcí mozku). Tyto souvislosti ukazují na společný původ interních a psychických projevů onemocnění. Při posuzování genetických vlivů na vznik obezity pak i to, co pokládáme za typický faktor prostředí např. stres, může mít původ vnitřní.

Psychofarmaka a váhový vzestup

Pokud se do naší obezitologické ambulance dostane nemocný s psychózou, obvykle se mu snažíme prudší redukci hmotnosti rozmluvit. Vždy žádáme souhlas psychiatra s léčbou. Při redukci hmotnosti obvykle dojde ke zhoršení psychického stavu. Obráceně pak z anamnézy nemocných vyplývá, že právě léčba psychofarmaky často vedla u těchto nemocných ke vzestupu hmotnosti.

Vysoký vzestup hmotnosti po léčbě je zejména individuální. I po lécích, kde vzestup hmotnosti v souborech převažuje, se vyskytují nemocní s váhovým úbytkem. Po atypických neuroleptikách se uvádí vzestup hmotnosti, přesto cca 20–25 % pacientů po olanzapinu resp. risperidonu hubne. Uváděny jsou žebříčky antipsychotik i antidepresiv

podle vlivu na vzestup hmotnosti (3) tabulka 1. Obvykle je potvrzován váhový vzestup po clozapinu. Při vzájemném porovnání olanzapinu, haloperidolu a risperidonu jsou rozdíly sice prokazatelné, ale velmi individuální. Je zajímavé, že vzestup hmotnosti je větší u původně štíhlých nemocných. Obézní nemocný nepříbývá na hmotnosti či tloustne výrazně méně. Typický je také vzestup hmotnosti v prvních týdnech s menším vzestupem hmotnosti později.

Sami jsme publikovali kazuistiku nemocné s extrémními vzestupy hmotnosti a dekompenzací diabetu po haloperidolu (9), zatímco obecně bývá vzestup hmotnosti po tomto léku uváděn jako nižší. Nutná je důsledná edukace nemocných a pro tento účel jsme připravili i jednoduchý dietní edukační materiál pro schizofreniky. Anorektika (např. dříve podávaný dexfenfluramin či dnes podávaný sibutramin) zasahují stejné spektrum centrálních receptorů jako psychofarmaka a jsou u psychóz kontraindikována. Lokálně ve střevě působící a nevstřebávající se orlistat by mohl být využit v zábraně vzestupu hmotnosti, neboť se nevstřebává a nemá tedy žádné centrální působení.

Hmotnost je třeba u nemocných sledovat a vždy zvažovat, zda důležitější je stabilizace psychického onemocnění či prevence somatických komplikací. Vzestup hmotnosti lze predikovat ze zvětšené chuti k jídlu, počátečního vzestupu hmotnosti a nízké počáteční hmotnosti. Některé metabolické obavy z psychofarmak jsou však přehnané a je nutné zejména individuální sledování. Bohužel však u části nemocných vede vzestup k hmotnosti k neužívání psychiatrické léčby (4). Vzestup hmotnosti je uváděn na 3. místě v pořadí příčin, proč si psychotici vysazují léčbu. Behaviorální intervence ukazuje (10), že touto metodou lze vzestup hmotnosti např. po atypických neuroleptikách významně snížit.

Tabulka 1. Tabulka psychofarmak podle vlivu na změnu hmotnosti (podle 3)
0 – žádný vzestup, 4 – výrazný vzestup

Antidepresiva
amitriptylin 3, imipramin 2, citalopram, fluoxetin, fluvoxamine 0–1, MAO inhibitory – neselektivní 2–3, typ A , typ B 0, mirtazapin 4, bupropion, nefazodone 0,
Antipsychotica
clozapin 4, olanzapin 3, risperidon 1–2, zotepine 4, chlorpromazine, thioridazine 2–3, haloperidol 1, loxapine 0, diazepam 0, carbamazepine 1–2, lithium 3–4, valproat 3–4, topiramat 0, gabapentin 1

Tabulka 2. Přehled výsledků studií sledujících vliv antipsychotik na glykemii

Srovnání vlivu léčby psychofarmaky na glykémii[1]		
	vzestup glykémie	
Léčba	**mmol/l**	**p-value**
olanzapin	0,25	NS
risperidon	0,14	
olanzapine	0,25	<,01
haloperidol	0,01	
olanzapin	0,18	<,01
clozapin	0,73	

[1]Proložení průměrné odchylky glykémie od bazální glykémie během srovnávací studie metodou nejmenších čtverců

Diabetes 2. typu a psychofarmaka

Kazuistická sdělení uvádějí dokonce vznik diabetu po léčbě psychofarmaky. Ve skutečnosti jde o nemocné geneticky zatížené diabetem, kteří by cukrovku dostali později a pouze zanedbání dietní edukace při léčbě psychofarmaky vedlo k výraznému vzestupu hmotnosti a přiblížení vzniku diabetu. Je třeba uvážit, že ve věkové skupině 50–70letých příbývá asi o 5 % diabetiků na každých 5 let věku. Po léčbě psychofarmaky je incidence závažných akutních komplikací diabetu jen asi 0,5 % během jednoho roku. Rozdíl mezi haloperidolem, olanzapinem a risperidonem není zde signifikantní. Není třeba se tedy bát závažných komplikací jako např. diabetického komatu. Glykémie signifikantně stoupá po léčbě clozapinem (ve srovnání s olanzapinem i haloperidolem – tabulka 2), není signifikantní rozdíl mezi olanzapinem a risperidonem. Zejména v kazuistikách o vzniku diabetu po clozapinu se vlastně mylně uvádí, že jde o vyvolání diabetu lékem (1). Ve skutečnosti je diabetes založen geneticky a vzestup hmotnosti jen o léta urychlil jeho vznik. Pro předpověď vzniku diabetu 2. typu lze užít rodinnou anamnézu diabetu, přítomnost hypertenze a hypetriglyceridemie, vzestup glykémie nad 5,5 mmol/l, vzestup hmotnosti mezi 20. a 40. rokem věku. Pro řadu diabetiků je typická štíhlá postava ještě v rané dospělosti a prudký vzestup hmotnosti ve středním věku. Právě u těchto nemocných s rodinnou anamnézou diabetu a ještě štíhlých je třeba citlivě posuzovat vzestup hmotnosti po zahájení léčby.

Závěr

Hmotnostní vzestup po léčbě psychofarmaky reálně existuje. Rozdíly mezi jednotlivými léky jsou často nadměrně zdůrazňovány a reakce je velmi individuální. Váhový vzestup a vznik diabetu se týká zejména osob s metabolickým syndromem a s genetickou zátěží diabetem 2. typu. Vhodná je dietní edukace zejména o osob s rodinnou anamnézou diabetu a osob , které přibývají na hmotnosti po zahájení léčby. Používané edukační materiály užívané internisty či diabetology jsou pro psychotiky příliš složité. Připraven máme zjednodušený edukační materiál. Nutné je individuálně porovnat profit z psychiatrické léčby a možný vznik interních komplikací. U většiny nemocných je pravděpodobně efekt psychiatrické léčby pro nemocného významnější.

Literatura

1. Beasley et al.: Incidence of Treatment emergent diagnosis of diabetes Long term comparisons from Olanzapine Clinical Trials. Neuropsychopharmacology 14: 111–123, 1996.

2. Horáček J. et al.: The relationship between central saerotoniergic activity and insulin sensditivity in healthy volunteers. Psychoneuroendocrinology. 24, 785–797, 1999.

3. Masand, P.S.: Weight gain associated with psychotropic drugs. Exp.Opin.Pharmacother. 1, 377–389, 2000.

4. Perkins D.O.: Adherence to antipsychotic Medications J Clin. Psychaitry 60, suippl. 21, 25–30, 1999.

5. Rosolová H.: Sympatický nervový systém a hypertense. Maxdorf, Praha, 2001.

6. Schwartz, M.W.: Staying Slim with Insulin in Mind. Science. 289, 2066–2067, 2000.

7. Svačina Š.: Metabolický syndrom. Triton, Praha, 2001.

8. Svačina Š.: Obesita a diabetes. Maxdorf, Praha, 2000.

9. Svacina, Š., Šonka, J., Marek, J.: Dexfenfluramine in psychotic Patients. Int. J. Eat. Disord. 24, 335–338, 1998,

10. Wirshing et al.: Behavioural intervantion in weight gain after psychoterapeutic drugs. J Clin Psychiatry 60: 358–363, 1999.