

ANTIPSYCHOTIKA VERSUS REŽIMOVÉ FAKTORY: VLIV NA HMOTNOST HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ

MUDr. Martin Hýža¹, MUDr. Vlasta Hanušková¹, MUDr. Svatopluk Sedláček¹, RNDr. Jiří Létal, Ph.D.²

¹Psychiatrická léčebna, Opava

²Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Práce sledovala změny BMI, glykemie a lipidogramu u pacientů hospitalizovaných v Psychiatrické léčebně v Opavě po dobu 6 týdnů od přijetí. Aktivní skupinu tvořili pacienti užívající D2/D3-antagonisty, olanzapin nebo quetiapin, kontrolní skupinu pacienti bez medikace (z oddělení pro léčbu závislosti). Zjistili jsme významný rozdíl v nárůstu hmotnosti v závislosti na podávané medikaci. Průkazný vliv medikace na zvýšení hmotnosti byl pouze u olanzapinu, protože i pacienti bez medikace vykazovali průměrný relativní přírůstek BMI 1,8 %. U laboratorních parametrů nedošlo ke statisticky významné změně oproti výchozím hodnotám.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(2): 84–85

Úvod

Za hospitalizace psychotických pacientů je nejdůležitějším úkolem nalezení antipsychotika nebo kombinace antipsychotik dostatečně účinných v potlačení psychotických příznaků a zároveň bez nebo s minimem nežádoucích účinků. Vzhledem k nárůstu hmotnosti jsou za riziková považována především antipsychotika ze skupiny MARTA a z nich hlavně klopazin a olanzapin (1).

Oba zmíněné preparáty jsou rizikové i vzhledem k vzestupu hladiny triacylglycerolů (7). Co se týče nežádoucího účinku vzniku diabetes mellitus, riziko je opět nejvyšší u klopazinu (4). Naopak za metabolicky neutrální se považují především ziprasidon a aripiprazol (1, 5).

Pravidelné sledování hmotnosti a metabolických parametrů patří dnes v psychiatrii k základním standardům péče o pacienty léčené antipsychotiky. V interpretaci případných negativních změn pak není snadné odlišit vliv užívané medikace (antipsychotik), event. vliv zlepšení psychopatologie (2) od vlivů „nezdravého životního stylu“ – vyššího energetického příjmu, nižšího výdeje, nevhodné skladby potravy – který je u psychiatrických pacientů dosud pravidlem.

Lze říci, že u všech pacientů dojde při hospitalizaci k zcela zásadní změně životního stylu včetně tělesné aktivity a stravovacích návyků. Naše zkušenosti s pacienty v psychiatrické léčebně ukazují, že váhový přírůstek nebývá vždy v souvislosti s užívanou medikací; pravidelně bývá zaznamenán i u pacientů, kteří metabolicky aktivní preparáty neužívají. Pacienti přibírají v důsledku hospitalizace samotné, to znamená úpravy stravování, vyloučení excesů v abúzu alkoholu a drog, omezení tělesné aktivity a podobně. Stejně tak mohou na změnu režimu zareagovat i metabolické parametry. Bez objektivních údajů o vývoji těchto parametrů v průběhu hospitalizace se vystavujeme riziku přeceňování vlivu antipsychotik a případně zbytečným zásahům do terapie.

Metodika

Sledovali jsme pacienty po dobu 6 týdnů od přijetí do Psychiatrické léčebny v Opavě (6 týdnů je průměrná doba hospitalizace psychotických pacientů). Otevřené neintervenční prospektivní klinické sledování probíhalo na oddělení pro léčbu závislosti a oddělení pro léčbu psychóz; z toho vyplývá i diagnostické spektrum sledované populace, kdy aktivní skupiny zahrnovaly převážně jednotky z okruhu F2-, u kontrolní skupiny pak z okruhu F1-.

Informovaný souhlas pacientů nebyl vyžadován, jelikož se jednalo o sledování v rámci doporučených postupů (6).

Jako komedikace psychotických pacientů se nejčastěji vyskytovaly benzodiazepiny, v menší míře pak thymopropylaktika a antidepresiva ze skupiny SSRI. Kontrolní skupina pak byla nejčastěji zcela bez medikace, dále pak na terapii SSRI. Mezi sledovanými skupinami antipsychotik nebyl výrazný rozdíl v komedikaci.

Pacienti byli váženi při přijetí a dále 1x týdně, při přijetí byla stanovena glykemie, hladina celkového cholesterolu, HDL a LDL frakcí a triacylglycerolů. Laboratorní hodnoty pak byly znovu odebrány po 6 týdnech hospitalizace.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s diagnózou diabetes mellitus, užívající kombinaci antipsychotik nebo komedikaci s možným vlivem na sledované parametry. Ex post byli ze statistického zpracování vyloučeni pacienti vykazující extrémní a nepravděpodobné hodnoty BMI nebo glykemie. (Kvůli extrémnímu zvýšení BMI byl vyloučen 1 pacient ze skupiny A a 1 ze skupiny B, kvůli extrémnímu snížení BMI 2 pacienti ze skupiny C a 1 pacient ze skupiny D, kvůli extrémní hodnotě glykemie 1 pacient ze skupiny B. Tyto nepravděpodobné hodnoty připisujeme pravděpodobně lidské chybě.)

Předpokládáme stejný vliv režimových faktorů na všech zmíněných odděleních.

Primární proměnnou (parametrem) je relativní změna hodnoty BMI (%) ve srovnání se vstupní (baseline) hodnotou:

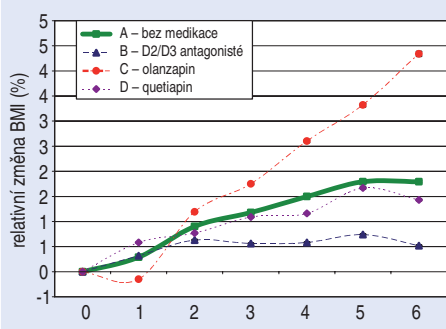
$$\text{rel. změna BMI (\%)} = \frac{\text{aktuální hodnota BMI} - \text{baseline hodnota BMI}}{\text{baseline hodnota BMI}} \times 100$$

Sekundární proměnné tvoří hodnoty BMI v průběhu sledování, hodnoty glykemie, cholesterolu, triglyceridů, HDL a LDL na začátku a na konci sledování a jejich absolutní změny oproti výchozím (baseline) hodnotám.

Sledovaná populace zahrnovala celkem 128 pacientů, rozdělených do 4 skupin. Skupina A – pacienti

Graf 1. Trendy vývoje relativních změn BMI v průběhu sledování

BMI	[kg/m ²]	relativní hodnoty (%)						
Skupina		týden						
		0	1	2	3	4	5	6
A – bez medikace		0,00	0,29	0,90	1,18	1,50	1,79	1,79
B – D2/D3 antagonisté		0,00	0,32	0,63	0,56	0,58	0,74	0,52
C – Olanzapin		0,00	-0,2	1,2	1,8	2,6	3,3	4,3
D – Quetiapin		0,00	0,58	0,77	1,09	1,16	1,67	1,43



Tabulka 1. Označení testovaných skupin v analyzované populaci a počty hodnotitelných pacientů

původní označení	nové označení	N
1 – bez medikace	A – no medication	50
2 – risperidon	–	10
3 – sulpirid	B – D2/D3 antagonists	8
4 – amisulprid		10
5 – olanzapin	C – olanzapine	32
6 – quetiapin	D – quetiapine	28

bez medikace (kontrolní skupina) (N = 50), skupina B – užívající amisulprid nebo sulpirid (N = 18), skupina C – olanzapin (N = 32), skupina D – quetiapin (N = 28).

Volba antipsychotika závisela zcela na ošetřujícím lékaři a byla nezávislá na probíhajícím sledování.

Z důvodu malého počtu hodnotitelných pacientů nebyla již do analyzované populace zahrnuta skupina 2-risperidon a dále bylo provedeno sloučení obou skupin 3-sulpirid a 4-amisulprid (tabulka 1).

Statistické analýzy byly provedeny v systému SAS® verze 9.1. Hladina významnosti je jednotná $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Relativní změny BMI v 6. týdnu sledování činily u skupiny A průměrně 1,8, u skupiny B 0,5, skupiny C 4,34, skupiny D 1,43 % (graf 1).

Pro doplnění uvádíme absolutní naměřené hodnoty BMI v původních skupinách, které odráží také volbu medikace u primárně obézních pacientů (tabulka 2).

Celková statistická významnost interakce medikačních skupin s faktorem času (týdny) je vysoce významná ($p < 0,0001$), tj. průběh relativních změn hodnot BMI se významně liší podle jednotlivých skupin.

Při porovnání významnosti rozdílů průměrů relativních změn BMI mezi jednotlivými skupinami v 6. týdnu sledování statisticky vysoce významný rozdíl na hladině významnosti $\alpha < 0,01$ je patrný vždy mezi skupinou C (olanzapin) a ostatními skupinami po řadě A (bez medikace), B (D2/D3 antagonisté) a D (quetiapin).

Co se týče laboratorních parametrů (glykemie a lipidogram), u žádného z nich nelze ze statistického hlediska říci, že došlo k významné odchylce od původního stavu.

Diskuze

Shodně s literárními údaji jsme prokázali nejvýraznější nárůst BMI u skupiny užívající olanza-

Tabulka 2. Průměrné absolutní hodnoty BMI v původních skupinách

Skupina	BMI [kg/m ²]	naměřené hodnoty					
		týden					
		0	1	2	3	4	5
1 – bez medikace	25,15	25,23	25,38	25,43	25,56	25,61	25,62
2 – risperidon	26,95	27,05	26,55	26,85	27,05	26,80	26,70
3 – sulpirid	27,31	27,38	27,44	27,38	27,44	27,38	27,25
4 – amisulprid	28,15	28,35	28,55	28,45	28,45	28,50	28,55
5 – olanzapin	23,83	23,64	23,89	23,94	23,98	24,14	24,28
6 – quetiapin	26,11	26,29	26,41	26,14	26,14	26,27	26,25

pin, a to statisticky významně se lišící od ostatních skupin. Protože však pouze olanzapinová skupina dosáhla vyššího nárůstu oproti skupině bez medikace, ostatní preparáty měly teoreticky účinek opačný (předpokládáme-li stejný vliv změny režimu u všech pacientů, musíme od aktivních skupin odečíst skupinu kontrolní).

Neprokázali jsme naopak vliv užívané medikace na změny sledovaných laboratorních hodnot, v úvahu je však potřeba vzít krátký časový úsek sledování.

Prokázali jsme významný vliv hospitalizace na nárůst hmotnosti (nárůst u pacientů bez medikace činil téměř 2 %). Lze se zamýšlet nad tím, jde-li o účinek žádoucí (vyplývající z jakési „stabilizace“ životního stylu), nebo nežádoucí (dostáváme-li se do patologických hodnot BMI). Ve druhém případě vystupuje do popředí nutnost volby antipsychotik bez nežádoucího účinku na zvýšení hmotnosti.

Kromě skupiny B vykazovaly všechny výraznou interindividuální variabilitu finálních hodnot BMI, což ukazuje na variabilitu v reakci na antipsychotika i na režimové změny (3).

Průměrné BMI pacientů bez medikace lehce zasahuje do oblasti nadváhy, vede tedy k úvaze o změně režimu na oddělení pro léčbu závislosti. V oblasti nadváhy jsou rovněž již při přijetí všechny sledované skupiny s výjimkou olanzapinové. Podílí se na tom jednak určitá „selektace“ při nasazování olanzapinu,

u těchto pacientů ale částečně může jít i o zmíněnou váhovou „stabilizaci“, pokud BMI nepřekročí hranici 25 kg/m².

Závěr

Práce přináší další příspěvek do diskuze nad metabolickými změnami u psychiatrických pacientů. Je založena na komplexním pohledu na pacienta, protože v interpretaci laboratorních nálezů se nesmíme omezovat na úvahy o vlivu medikace, ale brát na zřetel též prostředí, kde ke změnám dochází. Případné úpravy medikace by měla vždy předcházet zralá úvaha zohledňující přínosy a rizika, déleodobější vývoj laboratorních hodnot a možnosti úpravy životního stylu jako první, nejjednodušší a nejlevnější způsob intervence.

Poděkování

Děkuji za spolupráci kolegům z PL Opava: MUDr. Kubánkové, MUDr. Novákové a MUDr. Javůrkovi.

Děkuji firmě Eli-Lilly za zajištění statistického zpracování a MUDr. Brousilovi za cenné připomínky.

MUDr. Martin Hýža

Psychiatrická léčebna v Opavě
Olomoucká 88, 746 01 Opava
e-mail: martin.hyza@seznam.cz

Literatura

- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
- Ascher-Svanum H, Stensland MD, Kinon BJ, Tollefson GD. Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J Psychopharmacol* 2005; 19(6 Suppl): 110–117.
- Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(3): 255–258.
- Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medication. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1709–1711.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 2003; 61: 123–136.
- Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P (ed.). Doporučené postupy psychiatrické péče II. Infopharm, Praha 2006.
- Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 856–865.