

УДК 616.895.8-085:615

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ И УГЛЕВОДОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ

*Н.Н. Максимюк, Р.С. Билютин-Асланян, М.П. Салехова, А.М. Маратова*

Рассмотрено вызываемое антипсихотическими препаратами увеличение веса, развитие диабета и другие метаболические расстройства, часто приводящие к некомплаентности пациентов и ухудшению клинического течения заболевания. Отмечено, что взаимосвязь между упомянутыми состояниями и применением антипсихотиков на настоящий момент изучена недостаточно.

*Ключевые слова:* липидный обмен; углеводный обмен; антипсихотические препараты.

## FEATURES LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM AT ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

*N.N. Maksimyuk, R.S. Bilyutin-Aslanian, M.P. Salekhova, A.M. Maratova*

It is considered the increase in weight caused by antipsychotic preparations, the development of diabetes and other metabolic disorders have been suggested to cause patient noncompliance with treatment and may adversely affect clinical outcomes. It is noted that the interrelation between the mentioned states and application of antipsychotics is currently studied insufficiently.

*Keywords:* lipid metabolism; carbohydrate metabolism; antipsychotic preparations.

Атипичные антипсихотики, в отличие от препаратов первого поколения, которые действовали через блокаду допаминовых рецепторов второго типа (D2), влияют на серотониновые рецепторы второго типа и гистаминовые. Разница в механизме их действия обеспечивает лучшую переносимость препаратов второго поколения, прежде всего, за счет уменьшения количества побочных эффектов в виде экстрапирамидных нарушений. Увеличение эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков привело к тому, что они почти повсеместно вытеснили препараты первого поколения из клинической практики и произвели настоящую революцию в психиатрии. При этом такие побочные эффекты антипсихотиков, как увеличение веса, развитие сахарного диабета 2 типа (СД-2) и других метаболических расстройств не только приводят к некомплаентности пациентов, но и к ухудшению клинического течения заболеваний. Избыточный вес снижает качество жизни, увеличивает заболеваемость и смертность.

Следует отметить, что, несмотря на исследования, посвященные изменениям метаболизма на фоне применения антипсихотиков, патогенез их развития до сих пор неизвестен и требует уточнения.

В то же время применение атипичных антипсихотиков, в частности Оланзапина, сопровождается нарушением энергетического метаболизма, проявляющимся увеличением массы тела, нарушениями липидного и углеводного обмена, которые выявляют даже при рутинных лабораторных исследованиях.

Так, при обследовании 2775 больных получавших различные антипсихотические препараты В.В. Dunlop et al. [1] установлено, что уровень глюкозы 160 мг/дл был выявлен у 12,5 % пациентов, получавших Оланзапин, и у 5,2 % пациентов, получавших препараты первого поколения. При этом содержание глюкозы в крови 200 мг/дл было выявлено у 5,4 % больных, получавших Оланзапин, и лишь у 1,7 % при применении антипсихотиков первого поколения.

Более того, у 10,5 % больных моложе 60 лет на фоне лечения Оланзапином отмечалась гипергликемия, в то время как в альтернативной группе повышения глюкозы в крови не отмечалось.

При обследовании более 3 тыс. больных в Университете Индианы (США) W.R. Farwell et al. [2] установили, что существует взаимосвязь между увеличением массы тела, обусловленного при-

менением Оланзапина и развитием СД-2 диабета. При этом у 8 % пациентов, получавших Оланзапин в течение 1 года, развился сахарный диабет. В то же время среди пациентов, получавших препараты первого поколения, таких было всего 3 % [3].

Более того, в Великобритании при обследовании более 18 тысяч пациентов, получавших Оланзапин, С.Е. Кого et al. [4] выявили, что риск развития гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний возрастал более, чем в 5 раз.

Особого внимания заслуживает то, что у больных при шизофрении уровень триглицеридов в крови ниже, чем у других групп населения, что исключает ее роль в развитии нарушений липидного обмена [5].

При сопоставлении энергетических затрат у 20 больных шизофренией при назначении Оланзапина увеличение массы тела более чем на 40 % превышало показатели, зарегистрированные при применении галоперидола. Возможно, это связано с блокадой гистаминовых и серотониновых рецепторов в латеральном гипоталамусе и нарушение секреции инсулина на фоне применения Оланзапина [3].

Следует отметить, что резкое снижение качества жизни на фоне развития ожирения, обусловленного приемом Оланзапина, является отказом, особенно в подростковом возрасте, от лечения данным препаратом.

Баланс между эффективностью лечения и его побочными эффектами заслуживает особого внимания. Так, была выявлена прямая зависимость между увеличением массы тела и эффективностью лечения. Несмотря на то, что увеличение массы тела при применении Оланзапина было значительно более выражено, чем при лечении галоперидолом, параллельно отмечалась и большая эффективность лечения [6].

По нашему мнению, рассматривать эффективность лечения в зависимости от увеличения массы тела более чем спорно. В данной ситуации, вероятно, имеет место более высокая эффективность Оланзапина как антипсихотического препарата, но при этом платой за эффективность лечения является развитие метаболических нарушений, в частности углеводного и липидного обмена.

Соответственно, назначение антипсихотических препаратов, сопровождающихся осложнениями в виде метаболических нарушений должно опираться ни исходное состояние метаболизма и его динамику в процессе лечения.

На фоне лечения Оланзапином отмечается не только наличие широко распространенных заболеваний, обусловленных нарушениями углеводного и липидного обмена, но и таких редких их проявлений, как ксантомы. Вероятно, это обусловлено

одним из механизмов действия Оланзапина, оказывающего действие на ЦНС, изменяющего реакцию организма на гипергликемию и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и уменьшающего секрецию инсулина. Это приводит к прогрессирующей гипергликемии и относительной инсулиновой недостаточности. С этим явлением позволяет успешно бороться применение Глибурида [7].

Одним из вариантов такого подхода является, параллельно с назначением Оланзапина, строгое соблюдение диеты, исключающей набор веса. В результате ожидаемый терапевтический эффект был получен без увеличения массы тела. Никакой взаимосвязи между улучшением психического состояния и физическими упражнениями выявлено не было [8, 9].

Одним из наиболее перспективных направлений является выявление патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушения липидного обмена и увеличения веса на фоне лечения Оланзапином.

С одной стороны, эффективность препарата достигает 70 %, а с другой – в 30–60 % случаев при его применении развиваются выраженные метаболические нарушения, что может быть обусловлено включением генетических механизмов ответственных за восприимчивость к препарату. Понимание этого позволит прогнозировать эффективность лечения и риск побочных эффектов. Так, одним из наиболее изучаемых генов, предположительно ответственных за эффект Оланзапина, оказывающий эффект на человека, является HTR2C, который кодирует рецептор 5-HT<sub>2c</sub> [6], что открывает новые перспективы фармакогенетических исследований возможностей профилактики и коррекции метаболических нарушений.

#### Литература

1. *Dunlop B.W.* Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and typical antipsychotics / B.W. Dunlop, M. Sternberg, L.S. Phillips et al. // *Psychopharmacol Bull.* 2003. Summer. P. 99–117.
2. *Farwell W.R.* Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone / W.R. Farwell, T.E. Stump, J. Wang et al. // *J Gen Intern Med.* 2004, Dec. P. 1200–1205.
3. *Gothelf D.* Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine / D. Gothelf, B. Falk, P. Singer et al. // *Am J Psychiatry.* 2002, Jun. P. 1055–1057.
4. *Koro C.E.* An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients / C.E. Koro, D.O. Fedder, G.J. L'Italien,

- et al. // Arch Gen Psychiatry. 2002, Nov. P. 1021–1026.
5. *Isaac M.B.* Olanzapine and weight gain / M.B. Isaac, M.T. Isaac // Am J Psychiatry. 2005, Sep. P. 1764–1765.
  6. *Ascher-Svanum H.* Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia / H. Ascher-Svanum, M. Stensland, Z. Zhao, B.J. Kinon // BMC Psychiatry. 2005, Jan 13. P. 5–3.
  7. *Chang H.Y.* Eruptive xanthomas associated with olanzapine use / H.Y. Chang, T.W. Ridky, A.B. Kimball et al. // Arch Dermatol. 2003, Aug. P. 1045–1048.
  8. *Ball M.P.* A program for treating olanzapine-related weight gain / M.P. Ball, V.B. Coons, R.W. Buchanan // Psychiatr Serv. 2001, Jul. P. 967–969.
  9. *Fraguas D.* Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain / D. Fraguas, D. Kirchoff // Med Sci Monit. 2006, May. P. 6–7.