

Silymarín a MS indukovaný antipsychotikami

V. Provazník

Súhrn

Termín „metabolický syndróm“ sa v poslednej dekáde skloňuje v súvislosti s kardiovaskulárnym a metabolickým rizikom najmä na kardiologických a diabetologických odborných fórach a svojimi dôsledkami naháňa hrôzu aj epidemiológom. Zdá sa, že kľúčovú úlohu pri jeho vzniku hrá tukové tkanivo ako najväčší „endokrinný“ orgán produkujúci celý rad cytokínov, modifikujúcich metabolické či imunitné deje. Z tohto pohľadu aj iatrogénna – liekmi navodená obezita hrá dôležitú úlohu z hľadiska indukovaného kardiometabolického rizika. K liekom s takýmto nežiaducim potenciálom patria niektoré novšie neuroleptiká, používané aj k liečbe schizofrénie. Keďže schizofrénia postihuje približne 1 % populácie, pool exponovaných pacientov môže byť relatívne veľmi veľký. Na druhej strane je zrejmé, že pacienti trpiaci schizofréniou, hoci sú adekvátne liečení psychiatrom, nemajú často adekvátnu primárnu či sekundárnu starostlivosť o telesné zdravie. V praxi sa to prejavuje viac ako dvojnásobne vyššou kardiovaskulárnou mortalitou. Cieľom tohto článku je upozorniť na existujúce skutočnosti a podnietiť zlepšenie komunikácie medzi psychiatrom a lekárom prvého kontaktu v kontexte komplexnej starostlivosti o psychosomatické zdravie psychiatrického pacienta.

Kľúčové slová

metabolický syndróm – liekmi indukovaná obezita – neuroleptiká – CATIE – silymarín

Summary

Silymarine and MS induced by antipsychotics. Over the last decade, cardiology and diabetology meetings had witnessed many discussions on the term “metabolic syndrome” in the context of cardiovascular and metabolic risks, and the consequences of metabolic syndrome worry epidemiologists. Current data suggest that fat tissue, as the largest “endocrine” organ producing a range of metabolic and immune processes-modifying cytokines, plays a key role in the development of metabolic syndrome. From this perspective, it is also iatrogenic, drug-induced obesity that plays an important role with respect to induced cardiometabolic risk. Some of the newer neuroleptics, used, along with other indications, for the treatment of schizophrenia, are among the drugs with this adverse potential. Considering that approximately 1% of the population suffers from schizophrenia, the pool of exposed patients might be potentially enormous. On the other hand, it is obvious that patients suffering from schizophrenia, even though they are adequately managed by their psychiatrist, are frequently inadequately managed with respect to primary and secondary care for their physical health. In practice, this is reflected in more than two-fold higher cardiovascular mortality in these patients. The aim of the present paper is to bring attention to the current situation and to facilitate better communication between psychiatrists and the physicians responsible for comprehensive care for psychosomatic health of psychiatric patients.

Keywords

metabolic syndrome – drug-induced obesity – neuroleptics – CATIE – silymarine

Nárast obezity a obezitu sprevádzajúci komplex metabolických a vaskulárnych abnormalít, úhrne spadajúcich pod termín „metabolický syndróm“, sú považované za „epidémiu 21. storočia“. Za príčinu vzniku metabolického syndrómu (MS) sa vo všeobecnosti považuje diskrepancia medzi príjmom energeticky bohatých potravín (ich kvantitou i kvalitou) a adekvátnym energetickým výdajom v dôsledku „civilizáciou“ nastolených zmien životného štýlu. Z toho pohľadu sa obezita a s ňou spojený MS u časti pacientov liečených pre duševné ochorenie – predovšetkým pre schizofréniiu – mierne líši.

Schizofrenia je duševné ochorenie charakterizované narušenou schopnosťou chorého zrozumiteľne konať a chovať sa v súlade s okolnosťami. Táto psychóza vedie k zmenám osobnosti, ktoré spôsobujú, že chorý nie je schopný pokračovať v živote v súlade s očakávanou životnou dráhou, ale vzťah k skutočnosti sa nemení. Dochádza tu k poruche myslenia, cítenia a konania. Schizofrénia výrazne znižuje kvalitu života, zabraňuje uspokojivo naplniť svoj život. Dochádza k odcudzenu sa skutočnosti, jej pretvoreniu s následnou dezorganizáciou a úpadkom duševných funkcií. Pre schizofréniiu je

typická mnohotvárnosť klinického obrazu až do takej miery, že sa nehovorí o jednom ochorení, ale o skupine schizofrénnych ochorení. Pri vývoji dochádza postupne k drobným odchýlkam v uvedených duševných funkciách, ktoré narastajú až vedú k dezorganizácii chorého človeka. Schizofrénia má tendenciu k chronickému priebehu. Vzhľadom na pomerne zložitú a mnohotvárnú diagnostiku patrí jej zachytenie a liečba do rúk špecialistu – psychiatra. Pre dobrú terapeutickú odozvu je žiaduci záchyť vo časných/skorých štádiách ochorenia. Aktuálne terapeutické možnosti dovoľujú pomerne dobre

zvládnuť všetky štádia ochorenia, ale vždy patria do rúk špecialistu [1]. Prevalencia schizofrénie sa udáva približne 1 %. Úlohou liečby je docieľiť takú kontrolu nad ochorením, ktorá umožňuje pacientovi vrátiť sa do normálneho života.

Z epidemiologických štúdií vyplýva, že pacient so schizofréniou sa dožíva v priemere o 10 – 15 rokov menej. Tento takmer 60% vzostup mortality oproti bežnej populácii však nemožno pripísať len na vrub suicídií a náhodných úmrtí. Viaceré štúdie poukázali u týchto pacientov na viac ako 2-násobný vzostup mortality na kardiovaskulárne ochorenia. V porovnaní s referenčnou populáciou, neliečenou pre psychiatrické ochorenie, je **u pacientov so schizofréniou, liečených atypickými i typickými neuroleptikami, prítomnosť metabolického syndrómu 2- až 4krát častejšia** [2]. Ako to však vyplýva z práce Allisona DB et al spred viac ako 10 rokov, **obezita je častým nálezom aj u neliečených pacientov so schizofréniou** a pacienti so schizofréniou majú zvýšené riziko vzniku s obezitou súvisiacich ochorení, najmä diabetu 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení [3].

Istý vplyv majú samozrejme konštitučné a behaviorálne odlišnosti schizofrenika, prípadne stupeň a samotná povaha zmien na úrovni CNS, nielen podmieňujúca samotné ochorenie, ale modulujúca aj pocit sýtosti a hladu. Je však všeobecne známe, že niektoré psychofarmaká priamo urýchľujú prírastok hmotnosti a s ním spojené merateľné metabolické abnormality (graf 1) [3].

Mechanismov podmieňujúcich prírastok hmotnosti počas liečby antipsychotikami sa ponúka hneď viacero. Antagonizmus serotonínových 5-HT_{1A} receptorov môže spôsobiť pokles senzitivity β -buniek pankreasu na glukózu; antagonizmus histamínových receptorov priamy účinok na hypotalamicko-pituitárno-adrenálnu os (sýtosť); inhibíciu sekrécie inzulínu interakciou s muskarínovým M₃-receptorom; antagonizmus adrenergického α_2 -receptora môže stimulovať sekréciu inzulínu, čo môže prispievať taktiež k dysregulácii glyké-

mie; centrálna blokáda receptorov na úrovni ventromediálneho hypotalamického jadra a paraventriculárneho jadra môže prispievať k adipozite stimuláciou príjmu potravy a znížením výdaja energie; vysoké koncentrácie SOCS-3 môžu spôsobovať rezistenciu na leptín; adiponektín a TNF α indukujú inzulínovú rezistenciu. Jedným z možných mechanizmov diabetogénneho účinku antipsychotík je priama inhibícia glukózového transportéra-4 (GLUT-4) v pečeni a vo svaloch atypickými antipsychotikami [4].

Štúdia Cohna et al (2004) porovnávala riziko vzniku koronárnej choroby srdca v skupine pacientov s chronickou schizofréniou (n = 240) s referenčnou kanadskou populáciou v Canadian Heart Health Survey (n = 7 020). Hoci sa základné demografické parametre disproporcionálnych súborov nelíšili, vo vzorke zo štúdie bol štatisticky významne vyšší BMI, väčší obvod pásu, vyššia hladina TAG, nižšia hladina HDL-C a vyššie percento fajčiarov. V porovnaní s bežnou populáciou mali **pacienti so schizofréniou o 31 % vyššie 10-ročné riziko vzniku infarktu myokardu. Pacienti so schizofréniou mali celkovo takmer 2-násobne vyššiu prevalenciu MS, ktorý bol až 2,7-násobne častejší už v mladšej populácii vo veku < 45 rokov** [5].

Prierezová štúdia autorov DeHert et al (2006) hodnotila prevalenciu diabetu, MS a metabolických abnormalít pri schizofrénii celoživotného priebehu ochorenia u 450 pacientov. Rozloženie porúch metabolizmu glukózy, ako porucha glukózovej tolerancie [PGT] a diabetes mellitus 2. typu [DM2], podľa skupín bolo nasledovné: u pacientov s prvou epizódou (first episode, FE), t. j. s trvaním ochorenia < 1,5 roka, 9,0 %, resp. 3,0 %, u pacientov s nedávnym začiatkom, t. j. s trvaním ochorenia 1,5 – 10 rokov 20,0 %, resp. 2,3 %, u subchronických pacientov, t. j. s trvaním ochorenia > 10 – 20 rokov 30,2 %, resp. 6,6 % a u chronických pacientov, t. j. s trvaním ochorenia > 20 rokov 38,0 %, resp. 16,5 %. Výskyt diabetu 2. typu podľa veku v bežnej populácii

a u pacientov so schizofréniou bol nasledovný: vo vekovej skupine 15 – 25 rokov 0,4 %; resp. 2,0 %, vo vekovej skupine 25 – 35 rokov 0,9 %; resp. 3,2 %, vo vekovej skupine 35 – 45 rokov 1,1 %; resp. 6,1 %, vo vekovej skupine 45 – 55 rokov 2,4 %; resp. 12,7 % a vo vekovej skupine 55 – 65 rokov 5,8 %; resp. 25,0 %. 94 % pacientov na začiatku liečby užívalo druhogeneračnú AP, s dĺžkou trvania ochorenia sa podiel dvoj-kombinácie z cca 3 % zvýšil na cca 19 % [6]. Z uvedených výsledkov vyplýva, že už pri prvej epizóde majú schizofrenici 2 – 3krát vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich vyskytne MS, a tento podiel s dĺžkou ochorenia – paralelne s potrebou užívania kombinovanej psychofarmakoterapie – narastá. Je to dané pravdepodobne priamym adipogénnym účinkom niektorých psychofarmák, pričom tento potenciál sa líši medzi jednotlivými účinnými látkami.

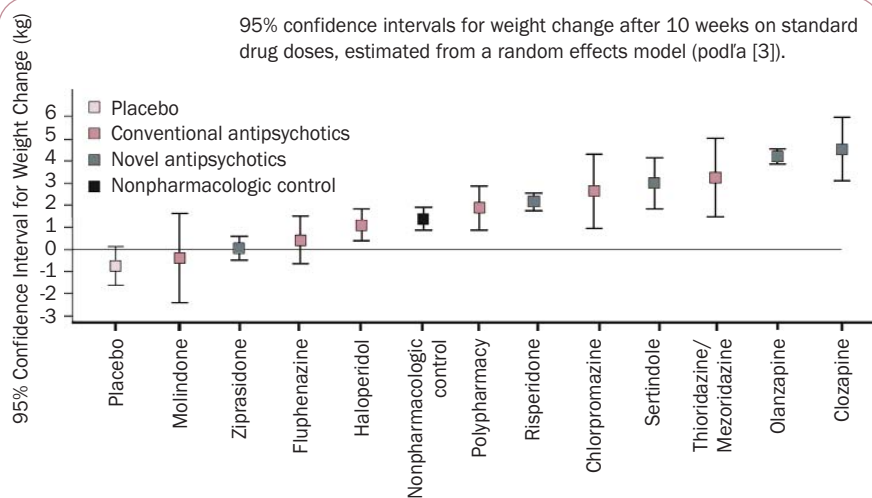
V štúdiu Newcomera (2004) bol v krátkodobom sledovaní priemerný prírastok hmotnosti po 10 týždňoch liečby druhogeneračnými antipsychotikami nasledovný: pri ziprasidone 0,04 kg, pri amisulpride 0,80 kg, pri risperidone 2,10 kg, pri sertindole 2,92 kg, pri olanzapíne (Zyprexa) 4,15 kg a pri klozapíne (Leponex) 4,45 kg. Efekt dlhodobej liečby (1 rok) na hmotnosť bol nasledovný: Prírastok hmotnosti pri aripiprazole a ziprasidone bol 1 kg, pri amisulpride 1,5 kg, pri quetiapíne a risperidone 2 – 3 kg, pri olanzapíne v priemere > 6 kg, hoci pri dávke olanzapínu 12,5 – 17,5 mg až > 10 kg [7].

V štúdiu Nasrallaha (2008) bol priemerný prírastok hmotnosti po 1 roku liečby druhogeneračnými antipsychotikami pri ziprasidone v dávke 80 mg/deň 3 kg, pri ziprasidone v dávke 160 mg/deň 3 kg, pri ziprasidone v dávke 40 mg/deň 2,5 kg, pri aripiprazole u osôb s BMI > 27 kg/m² 1,5 kg, pri aripiprazole u osôb s BMI 23 – 27 kg/m² 1,5 kg, pri quetiapíne 2,5 kg, pri risperidone 2,25 kg, pri aripiprazole u osôb s BMI < 23 kg/m² 2,25kg, pri olanzapíne (Zyprexa) 12 kg a pri klozapíne (Leponex) 12,25 kg [8].

Tab. 1. Minimálny monitorovací protokol pre pacientov liečených druhogeneračnými antipsychotikami [10].

| | pri vstupnom vyšetrení | 4. týždeň | 8. týždeň | 12. týždeň | štvrtročne | ročne | každých 5 rokov |
|---------------------------|------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-------|-----------------|
| osobná a rodinná anamnéza | x | | | | | x | |
| hmotnosť/BMI | x | x | x | x | x | | |
| obvod pása | x | | | | | x | |
| krvný tlak | x | | | | x | x | |
| glykémia na lačno | x | | | | x | x | |
| lipidový súbor na lačno | x | | | | x | | x |

* klinický stav pacienta si môže vyžadovať aj častejšie stanovovanie jednotlivých parametrov

**Graf 1. Prírastok telesnej hmotnosti indukovaný antipsychotikami po 10 týždňoch liečby.**

Všeobecne možno povedať, že niektoré druhogeneračné antipsychotiká majú potenciál indukovať metabolické poruchy ako sú obezita, DM a dyslipidémia, čím napomáhajú plnej manifestácii MS a jeho komplikácií. Tento poznatok nie je nový a viedol napríklad v USA k uskutočneniu prvých krokov, ktoré majú **zabezpečiť interdisciplinárnu starostlivosť o pacientov s psychiatrickým ochorením**. Špecifické smernice a odporúčania, ktoré vznikli v roku 2006 v New Yorku počas Mount Sinai konferencie o monitorovaní, ako aj počas Konferencie o konsenze o antipsychotických liekoch, obezite a diabete Americkej diabetologickej spoločnosti a Americkej psychiatrickej spoločnosti (American Diabetes Association/American Psychiatric Association Consen-

sus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2007) sa dožadujú **viac integrovaného a kooperatívneho prístupu medzi lekármi prvého kontaktu a poskytovateľmi starostlivosti o duševné zdravie** s cieľom zlepšiť kvalitu zdravotnej starostlivosti o pacientov so závažným duševným ochorením [9]. Bol taktiež vypracovaný „**Minimálny monitorovací protokol pre pacientov liečených druhogeneračnými antipsychotikami**“, ktorí sú v starostlivosti rodinného lekára. Podstatou je monitorovanie základných kardio-metabolických rizikových parametrov (markerov) s istou pravidelnosťou s cieľom posúdiť prítomnosť, dynamiku a závažnosť jednotlivých abnormalít v priebehu liečby antipsychotikami [10]. Stano-

venie komplexného rizikového profilu by potom umožňovalo včas nastoliť preventívne opatrenia: edukáciu, nefarmakologickú i farmakologickú intervenciu v súlade so všeobecne platnými smernicami pre liečbu jednotlivých komponent MS (obezita, hypertenzia, diabetes, dyslipoproteinémia) (tab. 1).

Na otázku „Prečo je to tak naliehavé?“ dala jednoznačne odpoveď už štúdia CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness. V štúdiu CATIE [11] bolo zistené, že z tých pacientov, ktorí sa liečili na schizofréniu a ktorí mali aj pridružené ochorenia, ako sú diabetes mellitus (DM), hypertenzia alebo dyslipoproteinémia, až **30,2 % diabetikov, 62,4 % hypertonikov a 88,0 % dyslipidemikov nebolo vôbec liečených!!!**

Ako začať pri MS indukovanom antipsychotikami? Problém je trochu komplexnejší. Psychiatrický pacient žije často vo „svojom svete“ a pokiaľ sa mu stav upraví, je schopný kritického postoja k svojmu zdraviu a chorobe aj v širších – spoločenských dimenziách. Ak sa však dosiahne iba čiastočná úprava, teda nepodarí sa vytvoriť kritický náhľad na realitu, pocit evidencie ochorenia, môže dôjsť k sociálnej izolácii s následným vypadnutím zo zdravotníckej starostlivosti všeobecného lekára. Tak sa môže stať, že hoci sa lieči farmakami, ktoré u neho indukovali/akcelerovali vznik obezity, resp. MS, nenavštevuje svojho lekára prvého kontaktu, resp. ani iného špecialistu. Keďže oproti bežnej populácii pacienti so schizofréniou

a bipolárnou poruchou majú 2krát častejšie MS už aj pred liečbou a niektoré psychofarmaká jeho vznik dramaticky akcelerujú, vynára sa **imperatív včasného záchytu a adekvátnej liečby všetkých somatických komplikácií anti-psychotickej liečby cestou tesnej spolupráce medzi psychiatrom a lekárom prvého kontaktu resp. špecialistami**. V každom prípade by sa nemal vyskytovať dnes relatívne častý jav, že pacient nám pred očami „rastie do šírky“, ale jeho obvodný lekár ho mesiace nevidí, a preto ani internisticky nerieši a nelieči. Psychiater má len obmedzenú možnosť priamo zasahovať do internistickej liečby podaním niektorých hepatík (napr. silymarínu) s cieľom ochrany pečene (tuková choroba pečene a steato-hepatitída sprevádzajúce MS), komplexná liečba metabolického syndrómu však patrí do rúk lekára prvého kontaktu a špecialistu.

Literatúra

- Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. Druhé doplnené a opravené vydanie. Praha: Tigis 2004.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 575–579.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1686–1696.
- Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009; 24(3): 164–170.
- Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49(11): 753–760.
- De Hert M, van Winkel R, van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
- Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26(12): 1936–1946.
- Nasrallah HAI. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13(1): 27–35.
- Sernyak MJ. Implementation of monitoring and management guidelines for second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 4): 14–18.
- Morden NE, Mistler LA, Weeks WB et al. Health care for patients with serious mental illness: family medicine's role. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(2): 187–195.
- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86(1–3): 15–22.

MUDr. Vít Provazník

PROVITA BRATISLAVA s.r.o
provita@stonline.sk