

*С. Н. Пузиновская, М. Ю. Быкова, О. А. Скугаревский,
А. П. Шепелькевич, С. Л. Мельгуй, Э. В. Дударь, И. М. Лызо*

РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИЕМА И ДОЗИРОВКИ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»*

Известно, что смертность людей с расстройствами шизофренического спектра примерно в три раза выше, чем среди их психически здоровых сверстников. При этом наблюдается тенденция к ее увеличению от сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть результатом, как кардиотоксичности антипсихотиков, так и их влияния на метаболизм. С целью определить зависимость между длительностью приема, дозировкой антипсихотических препаратов и возникновением метаболического синдрома в иссле-

дование были включены пациентки, получающие стационарную психиатрическую помощь в связи с расстройствами шизофренического спектра. Оценивалось их текущее состояние, маркеры метаболического синдрома. Анализу подверглись текущая и архивная медицинская документация, а также данные о терапии на амбулаторном этапе. Из полученных результатов следует: развитие метаболического синдрома напрямую связано с длительностью приема, количеством принятых за жизнь антипсихотиков и дозировкой антипсихотических препаратов у пациенток с расстройствами шизофренического спектра. При этом амбулаторный этап поддерживающего лечения, по-видимому, преобладает по вероятности вклада в неблагоприятные метаболические последствия. Данный проект является одной из первых попыток, опирающихся на реальную клиническую практику Республики Беларусь, обратить внимание врачей-специалистов на необходимость противодействия метаболическим последствиям антипсихотической терапии.

Ключевые слова: метаболический синдром, расстройства шизофренического спектра, антипсихотики.

S. N. Puzinovskaja, M. Y. Bykava, O. A. Skugarevsky, A. P. Shepelkevich,
S. L. Melgui, E. V. Dudar, I. M. Lyso

ASSOCIATION OF METABOLIC SYNDROME WITH ANTYPSYCHOTIC THERAPY IN FEMALE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

Mortality rates among people with schizophrenia spectrum disorders are approximately three times higher than among mentally health population of the same age. There seems to be a tendency towards increased mortality risks in patients with cardiovascular diseases, which may be a result either of cardiotoxicity or metabolic effects of antipsychotics.

To determine the correlation between intake duration, dosage of antipsychotics and development of metabolic syndrome we examined 30 female patients with diagnosed schizophrenia spectrum disorders, including their current state, markers of metabolic syndrome, as well as current and archival clinical records.

The study shows that development of metabolic syndrome directly depends on the intake duration, the amount of lifetime antipsychotics consumption, as well as the dosage of antipsychotics. The outpatient stage of treatment, as far as it seems, has greater influence on the patients' metabolism.

This study is one of the first attempts to draw doctors' attention to preventing metabolic effects of the antipsychotic therapy, based on real clinical practice in Republic of Belarus.

Key words: metabolic syndrome, schizophrenia spectrum disorders, antipsychotics.

Актуальность. Многочисленные исследования показали, что среди людей с расстройствами шизофренического спектра смертность примерно в три раза выше, чем среди их психически здоровых сверстников, и продолжительность жизни сокращается на 10–20 лет. Смерть от естественных причин составляет две трети от общей смертности, 80% из которых представляют собой смерть от неопластических, сердечно-сосудистых или респираторных заболеваний. В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению смертности данных пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется, в первую очередь в резком увеличении случаев ИБС, инфаркта миокарда и нейролептической кардиомиопатии [1], что может быть результатом, как кардиотоксичности антипсихотиков, так и их влияния на метаболизм (увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.) [7].

Нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение, артериальную гипертензию объединяют под общим термином «метаболический синдром» (далее – МС).

Распространенность МС в общей популяции колеблется по данным различных исследований от 14 до 40%, а среди лиц, страдающих расстройствами шизофренического спектра она почти в два раза выше [9]. Однако согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи данным пациентам в перечень необходимых лабораторно-инструментальных исследований входит только ЭКГ и анализ крови на глюкозу [3], чего недостаточно для выявления МС. Вследствие чего диагностика и коррекция метаболических нарушений является несвоевременной, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистой смертности и сахарного диабета у пациентов [7, 1].

Для лиц с расстройствами шизофренического спектра проблема нарушений метаболизма

особенно актуальна, так как для них характерно влияние специфических и неспецифических для данной группы факторов риска развития метаболических нарушений.

К специфическим факторам относятся, в частности:

- Антипсихотическая терапия. Согласно клиническим протоколам длительность купирующей, долечивающей и стабилизирующей терапии варьирует в пределах от 4 до 12 месяцев, адаптации – от 6 до 12 месяцев, поддерживающей терапии – от 1,5–2 лет до неопределенного срока. При таком длительном приеме антипсихотиков возрастает опасность развития побочных эффектов [3];

- Симптомы основного психического заболевания (тревога, депрессия, часто возникающие при расстройствах шизофренического спектра, могут способствовать возникновению МС вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; негативные симптомы могут способствовать формированию нездорового образа жизни, гиподинамии, нерационального питания[8], курения (его распространенность по данным зарубежных исследований выше среди пациентов, страдающих шизофренией, чем среди психически здоровых людей);

- Предполагаемая общность наследственности, патогенеза МС и шизофрении (существует несколько гипотез. Например, исследованиями было выявлено стойкое снижение уровня аполипротеина А1 у пациентов с шизофренией, что признается одним из специфических биохимических маркеров шизофрении. Аполипротеин А1 – основной белок в структуре ЛПВП, его недостаток обуславливает снижение ЛПВП, что является одним из критериев МС).

К неспецифическим в свою очередь можно отнести следующие:

- Генетическая предрасположенность (отягощенный наследственный анамнез по артериальной гипертензии и сахарному диабету) [6];

- Пол (среди лиц до 50 лет МС встречается чаще у мужчин); [5];

- Гиподинамия;
- Нерациональное питание [8];
- Операции, травмы, роды [2];
- Нейроинфекции [2].

Многообразие факторов риска и условий возникновения МС и его влияния на жизнь пациентов с психическими заболеваниями определяют актуальность изучения возникновения

МС у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. При этом для удобства оценки влияния антипсихотиков на развитие МС нами оценивались такие характеристики терапии, как длительность приема препаратов и их дозировка.

Цель. На основании изучения характера взаимосвязи между длительностью приема, дозировкой антипсихотических препаратов и возникновением МС у пациенток с расстройствами шизофренического спектра, определить зависимость данных явлений.

Материалы и методы. Исследование по своему дизайну было пилотным, поперечным, выборочным, обсервационным, с формированием выборки методом направленного отбора. В период с февраля по март 2018 года методом направленного отбора нами была сформирована выборка, которую составили пациентки трудоспособного возраста, находившиеся на лечении в трех женских психиатрических отделениях ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» (далее – РНПЦ ПЗ) и давшие информированное согласие на исследование. Критериями включения были: женский пол (как было отмечено выше, среди лиц до 50 лет МС встречается чаще у мужчин, поэтому с целью уменьшения влияния этого фактора на развитие МС, в исследовании принимали участие только женщины), возраст от 18 до 45 лет, диагностированные расстройства шизофренического спектра (F20–29 по МКБ-10), состояние вне острой психотической симптоматики накануне выписки из стационара. Критериями исключения являлись: наличие сопутствующих первичных эндокринопатий, наличие менопаузы, в том числе хирургически спровоцированной. Для оценки МС использовались критерии IDF (Международная Федерация Диабета). Согласно которым у всех пациенток проводился забор образцов венозной крови для определения уровня ЛПВП, ЛПНП, АЛТ, АСТ, холестерина, глюкозы, гликированного гемоглобина и триглицеридов, измерялось артериальное давление, окружность талии. С респондентами проводилось клиническое интервью с использованием опросника MAQ (Мориски-Грина) для оценки приверженности пациенток лечению. Оценивалось актуальное состояние пациенток с дополнительным анализом имеющейся архивной медицинской документации на момент предыдущих госпитализаций и текущие медицинские карты стационарных больных. При их обработке учитывались длительность лече-

ния, длительность госпитализаций с диагнозом расстройств шизофренического спектра, антипсихотическая терапия во время текущей и прошлых госпитализаций, а также в период амбулаторного лечения (со слов пациенток, а также по данным медицинской документации).

Нагрузка антипсихотиками оценивалась согласно картам и листам назначений в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент (показатель, служащий для стандартизации исследований эффективности и побочных действий нейролептиков).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы MS Excel и SPSS Statistics. Статистически значимыми считались различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В соответствии с критериями включения в трех отделениях РНПЦ было отобрано 32 пациентки, одна из кото-

рых отказалась от забора крови и участия в клиническом интервью, а вторая не смогла принять участие в исследовании в связи с состоянием своего психического здоровья. Таким образом было обследовано 30 пациенток. В ходе исследования они были разделены на три группы:

- Группа 1 – отсутствие МС (отсутствие абдоминального ожирения – основной критерий) – 12 пациенток (40,00%);
- Группа 2 – неполный МС и один дополнительный критерий) – 8 пациенток (26,67%);
- Группа 3 – полный МС (абдоминальное ожирение и два и более дополнительных критерия) – 10 пациенток (33,33%).

Средний возраст в выборке составил $35,47 \pm 5$ лет. Наиболее распространенный диагноз – F20.00. Параноидная шизофрения – 47% (14 пациенток). Основные демографические показатели выборки, а также значения компонентов МС по критериям IDF представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные демографические показатели и значения компонентов МС в выборке и по группам

| Основные демографические показатели и значения МС по критериям IDF | | | | | | | |
|--|----------|--------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| Показатель | Норма | Выборка | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | F | p |
| Число обследованных пациенток, n | - | 30,0 | 12,0 | 8,0 | 10,0 | - | - |
| Средний возраст, лет | - | $35,47 \pm 5$ | 34,08 | 33,75 | 38,0 | 2,61 | 0,09 |
| Средняя длительность болезни, лет | - | $6,08 \pm 1,19$ | 2,74 | 3,77 | 11,24 | 2,99 | 0,06 |
| Средняя длительность госпитализаций, дней | - | $129,27 \pm 40,66$ | 124,0 | 79,38 | 175,50 | 0,38 | 0,68 |
| Среднее количество госпитализаций, n | - | $1,42 \pm 1,30$ | 1,42 | 2,50 | 5,90 | 4,02 | 0,03 |
| Средняя окружность талии, см | <80 | $85,43 \pm 2,52$ | 73,83 | 84,88 | 100,33 | 24,28 | 0,00001 |
| Среднее артериальное давление, мм. рт. ст. | 120/80 | 119/79 | 117/79 | 116/76 | 123/81 | 2,29/1,33 | 0,12/0,27 |
| Средний уровень глюкозы ммоль/л | 3,3–5,5 | $5,23 \pm 0,11$ | 5,13 | 5,03 | 5,49 | 1,09 | 0,34 |
| Средний уровень триглицеридов, ммоль/л | 0,44–1,7 | $1,44 \pm 0,10$ | 1,18 | 1,41 | 1,78 | 0,15 | 0,85 |
| Средний уровень ЛПВП, ммоль/л | 1,3–3 | $1,48 \pm 0,07$ | 1,62 | 1,59 | 1,23 | 0,6 | 0,55 |
| Средний уровень ЛПНП, ммоль/л | 0–2,6 | $2,77 \pm 0,13$ | 2,62 | 2,55 | 3,12 | 0,2 | 0,81 |
| Средний уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л | 4–6,2 | $5,46 \pm 0,08$ | 5,25 | 5,48 | 5,7 | 0,47 | 0,62 |
| Средний уровень АЛТ, ммоль/л | <35 | $20,67 \pm 2,68$ | 19,83 | 25,5 | 17,8 | 0,6 | 0,55 |
| Средний уровень АСТ, ммоль/л | <35 | $27,1 \pm 2,44$ | 31,5 | 28,88 | 20,4 | 2,05 | 0,14 |
| Распространенность отдельных компонентов среди пациенток в выборке, % | | | | | | | |
| Центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии ≥ 80 см) | | 66,67 | 16,67 | 100,0 | 100,0 | - | - |
| Повышенное АД (систолическое ≥ 130 мм.рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм.рт.ст.) | | 23,33 | 16,67 | 12,5 | 40,0 | - | - |
| Повышение уровня триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л) | | 23,3 | 8,33 | 25,0 | 50,0 | - | - |
| Повышенный уровень глюкозы ($>5,6$ ммоль/л) | | 36,67 | 16,67 | 25,0 | 70,0 | - | - |
| Пониженный уровень ЛПВП ($<1,29$ ммоль/л) | | 33,33 | 16,67 | 25,0 | 60,0 | - | - |
| Распространенность полного МС по критериям IDF, % (n) | | 33,33 | - | - | - | - | - |

Наиболее распространенный критерий МС в выборке – повышение уровня глюкозы в крови $>5,6$ ммоль/л – отмечается у 36,67% обследованных пациенток (11 человек).

При исследовании зависимости МС от длительности заболевания была выявлена прямая статистически значимая связь ($r = +0,484$, $p < 0,05$), что подтверждает предыдущие исследования других авторов [8, 4], а также выявлена прямая умеренная связь между развитием МС и длительностью госпитализации (суммарно за жизнь пациента) ($r = +0,320$, $p < 0,05$).

При проведении литературного поиска нами не встретились исследования связи между суммарным количеством антипсихотиков, принимаемых в течение жизни, и развитием МС. Однако нами была выявлена прямая, умеренная связь: $r = +0,407$, $p < 0,05$. (здесь и далее количество антипсихотиков определялось в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент).

Нами было установлено, что между развитием МС среди обследованных лиц имеется статистически значимая корреляционная связь с амбулаторным приемом антипсихотиков в сравнении со стационарным приемом. Если в ранее проводившихся схожих исследованиях разделение на амбулаторный и стационарный прием не проводилось [4], то в нашем исследовании данное разделение привело к следующим результатам. Связь между количеством (r) и дозировкой (мг/сут) антипсихотиков, принимаемых пациентками стационарно, слабая, статистически не значима, в то время как связь между количеством (r) и дозировкой (мг/сут), а принимаемых амбулаторно, прямая, сильная (соответственно $r = +0,708$, $p < 0,05$ и $r = +0,741$, $p < 0,05$). Это можно объяснить, по-видимому, значительно большей длительностью амбулаторного лечения в сравнении со стационарным, а также другими факторами, такими как комплаенс данных пациентов. Значительный вклад поддерживающей терапии подтверждается также данными о том, что в первой группе амбулаторно не принимали антипсихотики 75 % пациенток в связи с первым эпизодом психического расстройства, а также низким комплаенсом по шкале Мориски-Грина. Во второй группе низкий комплаенс определяется у 62,5 % пациенток, в третьей – у 75 %. Однако части пациенток из 2 и 3 групп амбулаторно назначались пролон-

гированные инъекционные формы антипсихотиков, таким образом можно полагать, что комплаенс данных пациенток не влияет на прием препаратов.

Несомненной ценностью данного исследования является его натуралистичность: в исследование были включены пациенты, получающие стационарную психиатрическую помощь в связи с расстройствами шизофренического спектра. При этом оценке подлежал ряд ключевых маркеров метаболического статуса, связанных с повышенным риском неблагоприятных отдаленных соматических последствий терапии (МС), напрямую связанных с приемом антипсихотических средств. Исследование выполнено с привлечением данных ретроспективной оценки терапии пациентов на амбулаторном этапе лечения, что, наряду с учетом формализованной характеристики комплаентности (шкала Мориски-Грина), позволило реструктурировать в количественном отношении суммарные дозы принятых антипсихотических препаратов.

Полученные результаты позволили констатировать следующее. Степень развития МС (полный или неполный) напрямую связана с длительностью приема, количеством принятых за жизнь антипсихотиков и дозировкой антипсихотических препаратов у пациенток с расстройствами шизофренического спектра. При этом амбулаторный этап поддерживающего лечения, по-видимому, по вероятности вклада в неблагоприятные метаболические последствия является преобладающим.

Несомненно, поперечный дизайн исследования, небольшой размер выборки наблюдения, учет, в том числе, субъективной информации, предоставляемой пациентами, создает определенные ограничения для экстраполяции данных на генеральную совокупность. В то же время, данный пилотный проект является одной из первых попыток, опирающихся на реальную клиническую практику Республики Беларусь, обратить внимание врачей-специалистов на необходимость противодействия метаболическим последствиям антипсихотической терапии. С этих позиций, продолжение исследований такого рода оправдано и должно обоснованно привести к внедрению в рутинную практику оказания психиатрической помощи методов противодействия неблагоприятным эффектам антипсихотической терапии.

Литература

1. Волков, В. П. Кардиологические причины смерти больных шизофренией. / В. П. Волков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 4. – С. 41–45.
2. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции / И. Б. Манухин [и др.] – 3-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 275 с.
3. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. – Минск, 2011. – 374 с.
4. Мартынихин И. А. Метаболический синдром у больных шизофренией: распространенность, факторы риска, меры профилактики : дис. ... канд. мед. наук : 02.10.2003 / И. А. Мартынихин ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. - Санкт-Петербург, 2009 – 152 с.
5. Низов А. А., Асфандиярова Н. С., Филатова Т. Е. Метаболический синдром: учебно-методическое пособие / А. А. Низов, Н. С. Асфандиярова, Т. Е. Филатова ; Рязань : РИО РязГМУ, 2016. – 81 с.
6. Яковлева А. Д. Факторы риска развития метаболического синдрома среди студентов. / А. Д. Яковлева, С. Н. Васильева. // Лаврентьевские чтения : Сборник статей XVII и XVIII научной конференции школьников, студентов, аспирантов и молодых ученых (г. Якутск, 14–18 апреля 2014 г., 15–19 апреля 2013 г.) / Международный центр научно-исследовательских проектов. – Якутск, 2015. – С. 137–139.
7. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia / S. Brown, H. Inskip, B. Barraclough. // Br. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 177. – P. 212–217.
8. Ilyas A., Chesney E., Patel R. Improving life expectancy in people with serious mental illness: should we place more emphasis on primary prevention? / A. Ilyas, E. Chesney, R. Patel. // Br. J. Psychiatry. – 2017. – Vol. 211. – P. 194–197.
9. Olfson M., Gerhard T., Huang C., Crystal S. Stroup premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. / M. Olfson, T. Gerhard, C. Huang, S. Crystal, S. Stroup. // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72. – P. 1172–1181.

Поступила 5.10. 2018 г.