

ВЛИЯНИЕ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ
И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Ирина Андреевна Меднова¹, Анастасия Сергеевна Бойко¹,
Елена Георгиевна Корнетова^{1,2}, Светлана Александровна Иванова^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4, e-mail: irinka145@yandex.ru;

² Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2;

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Реферат

Цель. Изучение влияния атипичных антипсихотиков на гормональные и биохимические показатели у больных шизофренией.

Методы. Проведено комплексное клинико-психопатологическое и лабораторное обследование 96 больных шизофренией (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), госпитализированных в отделение эндогенных расстройств Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра и получающих лечение атипичными антипсихотиками. Для психометрической оценки выраженности и динамики симптомов шизофрении на всех пациентов заполняли шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS — от англ. positive and negative syndrome scale) в адаптированной русской версии SCI-PANSS при поступлении в стационар и при выписке через 4 нед. Лабораторное исследование включало определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, глюкозы, инсулина и кортизола в сыворотке крови с исследованием содержания липопротеинов низкой и очень низкой плотности, индексов атерогенности и инсулинорезистентности. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ SPSS Statistic (V. 17.) для Windows. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Установлено выраженное влияние 4-недельной терапии атипичными антипсихотиками на углеводный обмен: содержание глюкозы ($p < 0,001$) и индекс инсулинорезистентности ($p = 0,036$). Выявлено статистически значимое повышение показателей общего холестерина ($p = 0,005$), триглицеридов ($p < 0,001$), липопротеинов очень низкой плотности ($p < 0,001$), индекса атерогенности ($p < 0,001$) и отношения триглицеридов к липопротеинам высокой плотности ($p < 0,001$) после 4-недельной терапии атипичными антипсихотиками. Никаких статистически значимых изменений уровня гормонов выявлено не было.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют выраженное влияние 4-недельной терапии атипичными антипсихотиками на углеводный обмен: изменение уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности. Показано типично атерогенное изменение липидного спектра сыворотки крови. Данные показатели считают лабораторными маркерами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, в связи с чем необходим тщательный мониторинг метаболических нарушений у пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, углеводный обмен, липидный обмен, гормоны, метаболические нарушения.

THE EFFECT OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON
HORMONAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN
PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Irina A. Mednova¹, Anastasiya S. Boiko¹,
Elena G. Kornetova^{1,2}, Svetlana A. Ivanova^{1,3}

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634014, Aleutskaya str., 4, e-mail: irinka145@yandex.ru;

²Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moscowsky Tract, 2; ³National Research Tomsk Polytechnic University, 634050, Tomsk, Lenin Avenue, 30

Abstract

Objective of this research is to study the effect of atypical antipsychotics on hormonal and biochemical parameters in patients with schizophrenia.

Materials and methods. A comprehensive clinical, psychopathological and laboratory examination of 96 patients with schizophrenia (F20 according to ICD-10) who were hospitalized in the Department of Endogenous Disorders of the Scientific Research Institute of Mental Health of the Tomsk Scientific Research Center and received second-generation antipsychotics, was carried out. The Positive and Negative Syndromes (PANSS) scale (in the adapted Russian version of SCI-PANSS) was filled for a psychometric assessment of the severity and dynamics of schizophrenia symptoms in all patients upon admission to hospital and at discharge after 4 weeks. The laboratory study included determination of the concentration of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoproteins (HDL), glucose, insulin and cortisol in blood serum with the calculation of lipoproteins with low (LDL) and very low (VLDL) density, atherogenic index (IA) and insulin resistance (HOMA-IR). Statistical data processing was performed using the standard application package SPSS Statistic (V. 17.) for Windows. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The pronounced effect of four-week treatment with atypical antipsychotics on the metabolism of glucose [glucose ($p < 0.001$) and HOMA-IR ($p = 0.036$)] was established. A statistically significant increase in TC ($p = 0.005$), TG ($p < 0.001$), VLDL ($p < 0.001$), IA ($p < 0.001$) and TG/HDL ($p < 0.001$) after four weeks of treatment with atypical antipsychotics. No statistically significant changes in hormone levels were established.

Conclusions. The results demonstrate the pronounced effect of a four-week treatment with atypical antipsychotics on glucose metabolism, a change in glucose level and insulin resistance index. A typical atherogenic change in the serum lipid spectrum is shown. These indicators are laboratory markers of the risk of cardiovascular disease and diabetes, and therefore careful monitoring of metabolic disorders in patients with schizophrenia is necessary.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, hormones, metabolic disorders.

Антипсихотики второго поколения (АВП) — наиболее часто используемые препараты для лечения больных шизофренией в настоящее время. При этом они обладают серьёзными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела, дислипидемия и гипергликемия, что может приводить к нарушению приверженности терапии вплоть до отказа от лечения и снижению социальной адаптации больных [1–4]. Несмотря на это обстоятельство, в клинической практике до сих пор не реализована адекватная система скрининга и контроля метаболического состояния больных шизофренией [5].

При сочетании шизофрении с метаболическим синдромом выявляют дисбаланс в липидном обмене, в частности в спектре аполипопротеинов, а терапия антипсихотиками зачастую сопровождается нарушениями биохимических показателей [6, 7]. Сравнительно недавно было показано, что отношение триглицеридов (ТГ) к липопротеинам высокой плотности (ЛПВП) может служить значимым маркером для прогнозирования и диагностики метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний [8–10].

шизофренией (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) в возрасте от 18 до 60 лет, имеющих подписанную форму информированного согласия на участие в исследовании, госпитализированных в отделение эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с показанием к лечению АВП. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (2000), одобрено советом по этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Для психометрической оценки выраженности и динамики симптомов шизофрении на всех пациентах заполняли шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS — от англ. Positive And Negative Syndrome Scale) [11] в адаптированной русской версии SCI-PANSS [12] при поступлении в стационар и при выписке через 4 нед.

Набор материала осуществляли из локтевой вены в двух точках (в момент госпитализации и при выписке), натощак, в пробирки типа Vacuette. Определение концентрации глюкозы, общего холестерина (ОХС), ТГ и ЛПВП в сыворотке крови проводили колориметрическими, энзиматическими методами с

Таблица 1

Влияние атипичных антипсихотиков на показатели, отражающие состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с шизофренией (Ме [Q₁; Q₃])

	При госпитализации	При выписке	p-value
Показатели гормонального и углеводного обмена			
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,3]	5,2 [4,7; 5,7]	<0,001*
Инсулин, мкЕД/мл	1,9 [0,2; 7,2]	2,3 [0,6; 8,5]	0,066
НОМА-IR	0,3 [0,1; 1,3]	0,7 [0,2; 2,2]	0,036*
Кортизол, нмоль/л	583,5 [500,7; 669,0]	577,8 [490,7; 640,8]	0,207
Показатели липидного обмена			
ОХС, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,3]	4,8 [4,0; 5,8]	0,005*
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 2,0]	1,7 [1,3; 2,4]	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,3]	1,0 [0,7; 1,3]	0,195
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,1; 3,4]	2,7 [2,3; 3,8]	0,147
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 1,1]	<0,001*
ИА	3,3 [2,3; 4,4]	3,5 [2,3; 5,6]	<0,001*
ТГ/ЛПВП	1,3 [0,9; 2,0]	1,8 [1,1; 2,6]	<0,001*

Примечание: НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ/ЛПВП — отношение триглицеридов к липопротеинам высокой плотности; p — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных шизофренией при госпитализации и при выписке; *p < 0,05.

В связи с вышеизложенным представляются актуальными дополнительные комплексные исследования влияния курса антипсихотической терапии на показатели, отражающие функционирование липидного и углеводного метаболизма.

Целью данного исследования было изучение влияния атипичных антипсихотиков на гормональные и биохимические показатели у больных шизофренией.

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и лабораторное обследование 96 больных

использованием коммерческих наборов производителя Cormay (Польша).

Концентрацию (ммоль/л) липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности рассчитывали по формулам:

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2;$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2.$$

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}.$$

Определение концентрации инсулина и кортизола в сыворотке крови проводили твердофазным «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа.

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR — от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле:

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл) / 22,5.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ SPSS Statistics (V. 17.) для Windows. Для проверки закона распределения выборки использовали критерий Шапиро–Уилка. Описательная статистика представлена медианой и квартилями (Me [Q₁; Q₃]). Для зависимых данных при распределении, отличающемся от нормального, значимость определяли с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Выборка оказалась практически однородной по половому составу: женщин — 49 (51%), мужчин — 47 (49%). Медиана возраста составила 34 [27; 40] года. Возраст манифестации шизофрении был 23 [19; 27] года, длительность заболевания — 10 [4; 16] лет. Большинство пациентов (41 человек, 43%) в качестве базовой терапии шизофрении был назначен рisperидон, кветиапин принимали 23 (24%) больных, оланзапин — 18 (19%) человек. При поступлении в стационар медиана общего балла по шкале PANSS составила 95 [82; 106], при выписке — 67 [54; 82].

После 4 нед терапии выявлено статистически значимое повышение следующих показателей: содержания глюкозы ($p < 0,001$) и НОМА-IR ($p = 0,036$), ОХС ($p = 0,005$), ТГ ($p < 0,001$), ЛПОНП ($p < 0,001$), ИА ($p < 0,001$) и ТГ/ЛПВП ($p < 0,001$). Значимых изменений уровня гормонов обнаружено не было (табл. 1).

Таким образом, 4-недельный курс терапии АВП оказал выраженное влияние на уровень глюкозы и НОМА-IR, остававшийся, однако, в пределах референтных значений. Данный факт может быть причиной недостаточного контроля уровня гликемии, что в дальнейшем способно привести к нарушению толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета [13].

Изменения в липидном спектре после 4-недельной терапии АВП были типично атерогенными, что согласуется с данными метаанализа 136 исследований у пациентов с шизофренией [14], за исключением уровня ЛПВП, изменения которого не достигли статистической значимости в нашем исследовании. При этом изменение соотношения ТГ/ЛПВП подтверждает возможность использования его в рамках клинической практики для контроля побочных эффектов АВП.

Механизм побочных метаболических эффектов антипсихотиков остаётся невыясненным и, вероятно, является многофакторным. Выдвинута гипотеза об общности терапевтического и метаболического действий АВП с сигнальным путём инсулина, аномалии которого были обнаружены у пациентов с

шизофренией [15]. Также обсуждают дисрегулирующее влияние АВП на гормоны, контролирующие аппетит и потребление пищи, такие как грелин, инсулин, лептин и адипонектин [16], а также на изменение структуры и функций митохондрий [17].

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты демонстрируют выраженное влияние 4-недельной терапии атипичными антипсихотиками на углеводный обмен: изменение уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности.

2. Показано типично атерогенное изменение липидного спектра сыворотки крови.

3. Данные показатели считают лабораторными маркерами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, в связи с чем необходим тщательный мониторинг метаболических нарушений у пациентов с шизофренией.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клинико-конституциональные факторы и молекулярные маркеры».

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социал. и клин. психиатрия*. 2008; 18 (3): 75–90. [Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. et al. Metabolicheskie pobochnye ehffekty sovremennoy antipsikhoticheskoy farmakoterapii. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2008; 18 (3): 75–90. (In Russ.)]
2. Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Дубровская В.В. и др. *Метаболический синдром у больных шизофренией в психиатрической практике*. Пособие для врачей. Томск: Томский гос. ун-т систем управления и радиоэлектроники. 2018; 32 с. [Kornetova E.G., Mednova I.A., Dubrovskaya V.V. et al. *Metabolicheskiy sindrom u bol'nykh shizofreniy v psikhiatricheskoy praktike*. Posobie dlya vrachey. Tomsk: Tomskij gosudarstvennyj universitet sistem upravleniya i radioelektroniki. 2018; 32 p. (In Russ.)]
3. Дубровская В.В., Корнетова Е.Г., Семке А.В. и др. Клиническая динамика и социальная адаптация у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом. *Соврем. терапев. психич. расстройств*. 2019; (2): 17–21. [Dubrovskaya V.V., Kornetova E.G., Semke A.V. et al. *Klinicheskaya dinamika i sotsial'naya adaptatsiya u patsientov s shizofreniy i soputstvuyushchim metabolicheskim sindromom*. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2019; (2): 17–21. (In Russ.)] DOI: 10.21265/PSYPH.2019.24.20.003/
4. Bode'n R., Edman G., Reutfors J. et al. A comparison of cardiovascular risk factors for ten antipsychotic drugs in clinical practice. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; 9: 371–377. DOI: 10.2147/NDT.S40554.
5. Mitchell A.J., Delaffon V., Vancampfort D. et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol. Med.* 2012; 42 (1): 125–147. DOI: 10.1017/S003329171100105X.

6. Boiko A.S., Mednova I.A., Kornetova E.G. et al. Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Heliyon*. 2019; 5 (Issue 7): e02033. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02033.
7. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Литвинова Т.А. Оценка биохимических факторов риска развития метаболических нарушений у больных с первым психотическим эпизодом в процессе терапии оланзапином. *Социал. и клин. психиатрия*. 2017; 27 (4): 10–11. [Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Litvinova T.A. Otsenka biokhimicheskikh faktorov riska razvitiya metabolicheskikh narusheniy u bol'nykh s pervym psikhoticheskim ehpidodom v protsesse terapii olanzapinom. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2017; 27 (4): 10–11. (In Russ.)]
8. Shin H.G., Kim Y.K., Kim Y.H. et al. The relationship between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and metabolic syndrome. *Korean J. Family Med*. 2017; 38 (6): 352–357. DOI: 10.4082/kjfm.2017.38.6.352.
9. Von Bibra H., Saha S., Hapfelmeier A. et al. Impact of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the hypertriglyceremic-waist phenotype to predict the metabolic syndrome and insulin resistance. *Horm. Metab. Res*. 2017; 49 (07): 542–549. DOI: 10.1055/s-0043-107782.
10. Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W.G. et al. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. *J. Am. Society of Hypertension*. 2014; 8 (10): 724–731. DOI: 10.1016/j.jash.2014.08.002.
11. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1987; 13 (2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
12. Мосолов С.Н. *Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств*. М: Новый цвет. 2001; 238 с. [Mosolov S.N. *Shkaly psikhometricheskoy otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv*. Moscow: Novyj cvet. 2001; 238 p. (In Russ.)]
13. Барденштейн Л.М., Мкртумян А.М., Алёшкина Г.А. Состояние углеводного и липидного обмена у больных параноидной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами. *Сахарный диабет*. 2010; 2: 42–44. [Bardenshtein L.M., Mkrtyunyan A.M., Aleshkina G.A. The state of carbohydrate and lipid metabolism in patients with paranoid schizophrenia during therapy with atypical antipsychotics. *Sakharnyi Diabet*. 2010; 2: 42–44. (In Russ.)]
14. Vancampfort D., Wampers M., Mitchell A.J. et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*. 2013; 12 (3): 240–250. DOI: 10.1002/wps.20069.
15. Girgis R.R., Javitch J.A., Lieberman J.A. Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Mol. Psychiatry*. 2008; 13 (10): 918–929. DOI: 10.1038/mp.2008.40.
16. Stip E., Lungu O.V., Anselmo K. et al. Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment. *Transl. Psychiatry*. 2012; 2: e128. DOI: 10.1038/tp.2012.53.
17. Scaini G., Quevedo J., Velligan D. et al. Second generation antipsychotic-induced mitochondrial alterations: implications for increased risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (3): 369–380. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.01.004.

Поступила 11.10.2019; принята в печать 13.11.2019.