

Метформин противодействует развитию метаболических осложнений терапии нейролептиками
Юнилайнен О.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Metformin prevents the development of metabolic complications of neuroleptic therapy

Unilinen O.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

DOI: 10.14341/OMET2013448-49

Клозапин — один из наиболее эффективных препаратов для лечения шизофрении. Наряду с высокой эффективностью, клозапин приводит к наибольшему увеличению массы тела и выраженным нарушениям метаболизма, по сравнению с другими доступными нейролептиками. У пациентов, принимающих клозапин, распространенность метаболического синдрома в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Так как ожирение и нарушения метаболизма повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, летальных исходов, снижают комплаентность пациентов к фармакотерапии, необходимо контролировать метаболические параметры у пациентов, принимающих клозапин.

Метформин — лекарственный препарат, используемый в терапии сахарного диабета 2 типа для нормализации гликемии крови, способствует уменьшению массы тела у пациентов с инсулинорезистентностью. Прием метформина достоверно снижает риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, что показано в ходе 3-летнего наблюдения. Сравнивались 15 лекарственных препаратов по эффективности лечения ожирения и метаболических нарушений, вызванных приемом антипсихотических препаратов. Высокую эффективность показали: метформин, д-фенфлурамин, сибутрамин, топирамат и ребоксетин. Существует несколько двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, которые оценивали влияние метформина на метаболические показатели у пациентов, принимающих атипичные нейролептики, однако продолжительность большинства наблюдений составляет от 12 до 14 недель, и только в одном исследовании целенаправленно участвовали пациенты на терапии клозапином. Длительный прием метформина приводил к уменьшению массы тела и улучшению показателей липидного профиля у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. У женщин с первым эпизодом шизофрении и с аменореей, индуцированной нейролептиками, терапия метформином в течение 6 месяцев приводила к уменьшению ИМТ.

Исследователи из Госпиталя медицинского университета и Городского центра психиатрической помощи (г. Тайбэй, Тайвань) под руководством Chen C.H. поставили своей целью оценить влия-

ние метформина на массу тела и метаболические параметры у пациентов с шизофренией на терапии клозапином в ходе 24-недельного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, а также оценить динамику массы тела через 24 недели после отмены метформина.

Всего в исследование было включено 55 пациентов с диагнозом шизофрения или шизоаффективное расстройство, в возрасте от 20 до 65 лет, принимавших клозапин как минимум 3 месяца. На первом визите пациентам были даны рекомендации по изменению рациона питания и по физическим упражнениям с целью контроля массы тела. Доза клозапина оставалась неизменной на протяжении всего исследования. Целевая доза метформина составила 1500 мг/сут. В первую неделю пациенты принимали по 500 мг метформина утром и вечером, начиная со второй недели доза была увеличена до 500 мг 3 раза в сутки при хорошей переносимости препарата. При непереносимости пациентом дозы 1500 мг/сут вследствие побочных эффектов устанавливалась максимально переносимая доза препарата достигнутая к 4 неделе исследования. Состояние пациентов оценивалось на 2, 4, 8, 16 и 24 неделе исследования. После отмены препарата масса тела измерялась через 24 недели повторно.

В группе метформина было достигнуто значимое снижение массы тела ($P<0,0001$), ИМТ ($P<0,0001$), гликемии натощак ($P=0,0001$), ЛПВП ($P=0,004$), уровня инсулина ($P=0,02$) и показателя НОМА ($P=0,01$). Тем не менее, достоверных различий в динамике показателей между группами выявлено не было. В группе метформина средний показатель (SD) снижения массы тела составил $-3,2 (3,1)$ кг ($P<0,001$) по сравнению с исходным, в группе плацебо масса тела оставалась практически неизменной. Среднее изменение ИМТ в группе метформина составило $1,2 (1,1)$ кг/м², в группе плацебо ИМТ достоверно не изменился. В группе метформина уровень гликемии натощак снизился на $8,7 (16,6)$ мг/дл, уровень ЛПВП — на $3,3 (7,7)$ мг/дл. В группе метформина, начиная со 2 недели исследования, достоверно снизилась доля пациентов с гипертриглицеридемией и с гипергликемией натощак. Доля пациентов с метаболическим синдромом достоверно уменьшилась в группе метформина на 4, 8 и 16 неделях

($P < 0,05$), в группе плацебо достоверных изменений не выявлено. Снижение массы тела больше 7% оценивалось как клинически значимое. Ни один пациент из группы плацебо не достиг значимого снижения массы тела.

Масса тела повторно оценивалась через 24 недели после отмены метформина. Несмотря на то, что в группе метформина отмечалось достоверное снижение массы тела, после прекращения приема показатели вернулись к исходным значениям. В группе плацебо масса тела значимо не менялась. Все участники исследования хорошо переносили метформин в дозе 1500 мг/сут. Серьезных побочных эффектов терапии зафиксировано не было.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что прием метформина в течение 24 недель

приводит к снижению массы тела и улучшению метаболических показателей, однако эффект метформина на массу тела не сохраняется после отмены препарата. С учетом того, что в исследованиях, таких как DPP с участием пациентов, не страдающих психическими расстройствами, было показано, что долговременный прием метформина сопровождается снижением массы тела на протяжении 10-летнего периода лечения, и что терапия метформином не сопровождается серьезными побочными эффектами, оправдана стратегия длительного применения метформина у пациентов с шизофренией, получающих клозапин и имеющих метаболические нарушения. Тем не менее, эффективность этой стратегии должна быть изучена в долгосрочных исследованиях.

Реферат по материалам статьи

Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC, Lu ML. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2013 May;74(5):e424-30