

ارزیابی و درمان عوارض متابولیک ایجاد شده به وسیله آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک

ترجمه: دکتر سعید نصیری پور^۱، دکتر بابک اویجی^۲.....
۱. گروه داروسازی بالینی دانشگاه تهران
۲. پزشک عمومی

■ آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال یا نسل دوم (SGAs)

کلوزاپین اولین آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال بود که در سال ۱۹۸۹ توسط FDA پذیرفته شد. در حال حاضر ۸ داروی دیگر در این دسته قرار دارد که عبارتند از: آریپیرازول (Abilify)، آسانپین (Saphris)، ایلوپریدون (Fanapt)، الانزاپین (Zaprex)، کویتیاپین (Serquel)، پالپریدون (Invega)، ریسپریدون (Risperdal) و زیپراسیدون (Geodon). اگرچه این‌ها عمدتاً برای شیزوفرنی تجویز می‌شوند، در موارد دیگری مانند اختلال‌های دو قطبی، افسردگی عمده و اوتیسم نیز مصرف

آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال یا نسل دوم (SGAs) در حال حاضر اساس درمان شیزوفرنی می‌باشند. این داروها دارای اثر مشابه با آنتی‌سایکوتیک‌های نسل اول (FGAs) بوده، در حالی که عوارض خارج هرمی آن‌ها حداقل یا بدون آن می‌باشند اما از طرف دیگر، آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال یا نسل دوم می‌توانند منجر به عوارض متابولیک مثل افزایش وزن، هیپرلیپیدمی و شروع دیابت نوع ۲ شوند. این عوارض می‌توانند منجر به بیماری‌های قلبی و کوتاه شدن عمر بیماران شود. بنابراین بیماران باید از جهت بروز این عوارض ارزیابی گردند.

بروز عوارض متابولیک و دوز این داروها رابطه‌ای وجود دارد یا خیر. گرچه داده‌ها در این زمینه محدود است، به نظر می‌رسد بین بروز این عوارض و دوز کلوزاپین و الازاپین رابطه مستقیمی وجود دارد در حالی که این رابطه با آریپپرازول، کویتتاپین و زیپراسیدون مشاهده نشده است و در رابطه با ریسپریدون نتایج ضد و نقیص می‌باشد.

■ افزایش وزن

افزایش وزن مرتبط با داروهای SGA در بسیاری از مطالعات بالینی ثبت شده است. این عارضه عمدتاً در ۱۲-۴ هفته اول درمان ظاهر شده و به سطح پلاتو نمی‌رسد. اگرچه مکانیسم این عارضه به‌طور کامل فهمیده نشده است اما به نظر می‌رسد تمایل نسبی به رسپتورهای 5-HT₂ منجر به این امر می‌گردد. داروهایی که سبب بلاک رسپتورهای

می‌شوند.

داروهای SGA اثرشان را به‌وسیله آنتاگونیزه کردن رسپتورهای D₂ در مزولیمبیک و مزوکورتیکال مغز اعمال می‌کنند. اعتقاد بر این است که اختلال دوپامینرژیک در این مسیر منجر به علائم مثبت شیزوفرنی می‌شود. به‌علاوه داروهای SGA به‌جز آریپپرازول تمایل بیشتری برای آنتاگونیزه کردن رسپتورهای 5-HT_{2A} نسبت به D₂ دارند.

داروهای SGA با یکدیگر برای اتصال به رسپتورهای خاص، تمایل نسبی و خواص آگونیست/آنتاگونیست متفاوت می‌باشند. به همین دلیل تفاوت در بروز عوارض جانبی در بین این‌ها وجود دارد.

جدول (۱) خلاصه‌های از عوارض متابولیک ناشی از داروهای آتیپیکال را نشان می‌دهد. یک سوال شایع پزشکان این است که آیا بین

Table 1. Relative Effect of SGAs on Metabolic Disturbances

Generic (Trade Name)	Weight Gain	Dyslipidemia	T2DM
Olanzapine (Zyprexa)	High	High	High
Clozapine (Clozaril)	High	High	High
Risperidone (Risperdal)	Moderate	Low to moderate	Low
Ziprasidone (Geodon)	Low	Low	Low
Quetiapine (Seroquel)	Moderate	Moderate	Low to moderate
Aripiprazole (Abilify)	Low	Low	Low
Paliperidone (Invega) ^a	Low	Low	Low
Asenapine (Saphris) ^a	Low to moderate	Low	Unknown
Iloperidone (Fanapt) ^a	Low to moderate	Low	Unknown

a. Due to the limited trial data for these agents, their metabolic-effect profiles are based on the package insert. SGA: second-generation antipsychotic; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Source: References 1, 6.

۱/۹±۱۴/۰) و کویتیاپین (پوند ۱/۸±۱۲/۱). در کارآزمایی که توسط Kahn و همکارانش انجام شد افزایش وزن ۱۰/۵، ۱۳/۹ و ۴/۸ پوند به ترتیب توسط الانزاپین و کویتیاپین و ریسپریدون طی یک سال مشاهده شد، که این نتایج مشابه مطالعه CAFE بود.

■ دیابت نوع ۲

شیوع دیابت نوع ۲ در بیماران شیوزوفرنی سه برابر جمعیت نرمال است که این امر مطرح کننده یک استعداد ژنتیکی می باشد. مکانیسم دیابت ناشی از داروهای SGA احتمالاً چند عاملی می باشد. بعضی مطالعات یک رابطه بین آنتاگونیست سروتونرژیک و کاهش در حساسیت به انسولین را پیشنهاد می کنند. به علاوه ممکن است دیابت ناشی از داروهای SGA در نتیجه افزایش وزن ناشی از این داروها باشد. اگرچه در بسیاری موارد هیپرگلیسمی در عرض ۶ هفته پس از شروع دارو رخ می دهد که در این فاصله هنوز افزایش وزن بارزی اتفاق نیفتاده است. در بیشتر موارد هیپرگلیسمی با قطع دارو برطرف می شود که این امر مطرح کننده مکانیسم مستقل در رابطه با دارو می باشد.

Leslie و Rosenheck شیوع بروز شیوع دیابت نوع ۲ در بیمارانی که رژیم پایداری از آنتی سایکوتیک ها را برای یک سال دریافت کردند، مطالعه نمودند. میزان بروز دیابت به میزان واضحی در بیمارانی که کلوزاپین و الانزاپین دریافت می کردند، بالاتر بود. در حالی که افزایش بارزی با کویتیاپین و ریسپریدون مشاهده نشد. در فاز یک مطالعه CATIE، الانزاپین منجر

5-HT2 می گردند، منجر به افزایش میل به خوردن می گردد. از آنجایی که کلوزاپین و الانزاپین بیشترین تمایل را به رسپتورهای 5-HT2 نسبت به سایر داروهای SGA دارند، این مطلب اضافه وزن بیشتر با این دو دارو را توجیه می کند. در بررسی جامع نگر انجام شده توسط Allison و همکارانش، بیمارانی که کلوزاپین و الانزاپین و ریسپریدون دریافت کردند، بعد از ۱۰ هفته به ترتیب ۴/۴۵ و ۴/۱۵ و ۲/۱ کیلوگرم افزایش وزن نشان دادند.

در طی کارآزمایی CATIE، ۱۴۹۳ بیمار به طور تصادفی الانزاپین (۷/۵-۳۰ میلی گرم در روز) پرفنازین (۸-۳۲)، کویتیاپین (۸۰۰-۲۰۰) (۶-۱/۵) و زیراسیدون (۱۶۰-۴۰) را به مدت ۱۸ ماه دریافت کردند. بیمارانی که الانزاپین گرفتند به طور متوسط هر ماه ۰/۹ کیلوگرم افزایش وزن نشان داند و قسمت عمده ای از این ها ۷ درصد یا بیشتر اضافه وزن بعد از ۱۸ ماه در مقایسه با سایر داروها نشان دادند (۳۰ درصد در مقایسه با ۱۶-۷ درصد). بیمارانی که کویتیاپین و ریسپریدون دریافت کردند، حداقل افزایش وزن را نشان دادند (به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۵ کیلوگرم نسبت به پایه) و آنهایی که زیراسیدون دریافت کردند کاهش وزن نشان دادند (۰/۷۲Kg).

در مطالعه CAFE، ۴۰۰ بیمار به طور تصادفی الانزاپین و کویتیاپین و یا ریسپریدون به مدت ۵۲ هفته دریافت کردند. بعد از ۵۲ هفته متوسط افزایش وزن نسبت به پایه به میزان بارزی در بیمارانی که الانزاپین دریافت کردند، بالاتر بود (پوند ۱/۹±۲۴/۲)، در مقایسه با زیراسیدون (پوند

شده که خود یک عامل خطر مستقل برای بیماری قلبی - عروقی می‌باشد. در یک مطالعه میزان TG در بیمارانی که کلوزاپین، الانزاپین و ریسپریدون مصرف می‌کردند، به ترتیب ۳۴، ۳۸ و ۱۹ درصد افزایش یافت.

به علاوه، در یک مقاله مروری به وسیله Chaggar و همکارانش نتیجه گرفتند که الانزاپین بدترین اثر را بر روی پروفایل چربی داشت، در حالی که اثر کویتیاپین و کلوزاپین متوسط و زیراسیدون و آریپیزازول بدون اثر یا اثر اندک بر روی پروفایل چربی می‌باشد.

■ پیشگیری، غربال‌گری و درمان عوارض متابولیک

پیشگیری، غربال‌گری و درمان عوارض متابولیک ناشی از داروهای SGA باید حین مصرف این داروها مدنظر باشد. در حالی که مطالعه Morrato مشخص کرد که میزان لیپید و قند در زمان پایه بسیار پایین و به ترتیب ۱۰ و ۲۷ درصد می‌باشد و میزان غربال‌گری برای بیمارانی که داروهای SGA را مصرف می‌کنند تنها به میزان اندکی (۱/۷ درصد) نسبت به گروه شاهد بالاتر می‌باشد.

■ **دستورالعمل پیشنهاد شده برای ارزیابی** قبل از شروع دارودرمانی با داروهای SGA باید بیمار از نظر دیابت، فشارخون، دیس لیپیدمی و سابقه بیماری قلبی - عروقی بررسی شود. سپس به صورت دوره‌ای وزن، دور کمر، فشارخون، قند ناشتا و لیپید ناشتا مطابق آنچه در جدول (۲) آمده است، بررسی گردد.

به افزایش بارز در A1C، نسبت به میزان پایه شد (۰/۰۹ ± ۰/۴۱ درصد). افزایش کمتری با کویتیاپین و ریسپریدون به ترتیب ۰/۱۴ ± ۰/۰۸ درصد و ۰/۰۵ ± ۰/۰۵ درصد مشاهده شد. اگرچه زیراسیدون منجر به کاهش A1C به میزان ۰/۱۴ ± ۰/۱۰- درصد گردید، مشابه افزایش وزن کلوزاپین و الانزاپین، بیشترین خطر بروز دیابت را نشان دادند.

■ دیس لیپیدمی

اختلال‌های لیپید در بیمارانی که با کلوزاپین، الانزاپین، کویتیاپین و ریسپریدون تحت درمان بودند، مشاهده شده است. این تغییرات عمدتاً وابسته به افزایش وزن هم‌زمان می‌باشد. بنابراین داروهایی که اضافه وزن بیشتری ایجاد می‌کنند استعداد بیشتری برای بروز اختلال لیپیدی دارند. در یک مطالعه دو سو کور ۱۴ هفته‌ای که به وسیله Lindenmayer و همکارانش انجام گرفت تغییرات در میزان کلسترول و قندخون را در ۱۵۷ بیمار که به طور تصادفی کلوزاپین، الانزاپین، ریسپریدون و هالوپریدول دریافت می‌کردند بررسی گردید. افزایش بارز در کلسترول در هفته ۸ به میزان ۱۴/۷ با کلوزاپین و ۱۲/۳ با الانزاپین نسبت به پایه مشاهده شد. در هفته ۱۴ بیمارانی که الانزاپین می‌گرفتند، میزان کلسترولشان به مقدار ۲۰/۱ mg/dL افزایش یافت، در حالی که این افزایش در بیمارانی که الانزاپین و ریسپریدون دریافت می‌کردند، خیلی بارز نبود.

علاوه بر تغییرات در میزان کلسترول، بعضی از داروهای SGA منجر به هیپرتری‌گلیسیریدمی

Table 2. Recommended Monitoring Parameters for Patients Taking Atypical Antipsychotics

Parameter	Baseline	4 Wk	8 Wk	12 Wk	Quarterly	Annually	Every 5 Years
Personal history	X					X	
Family history	X					X	
Weight (BMI)	X	X	X	X	X		
Waist circumference						X	
Blood pressure	X			X		X	
FPG	X			X		X	
Fasting lipid profile	X			X			X

aAdditional or more frequent screening may be necessary based on a patient's individual risk and personal or family history.

BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose.

Source: Reference 19.

منتها قطع داروی اول نباید به صورت ناگهانی باشد و تیتراسیون دوز باید انجام گیرد تا داروی دوم به شروع اثر خود برسد.

■ استراتژی‌های درمانی

قبل از شروع درمان دارویی به منظور کاهش عوارض متابولیک، پزشک باید بیمار را به درمان غیردارویی و اصلاح شیوه زندگی تشویق نماید. چندین دارو در درمان عوارض متابولیک داروهای SGA مطالعه شده است. بیشتر آن‌ها به جز متفورمین مزیت بالینی خاصی را نشان نداده است. در یک مطالعه در ۱۲۸ بیمار شیوزوفرنی با اپیزود نخست متفورمین در ترکیب با اصلاح شیوه زندگی نسبت به استفاده از هر یک به تنهایی دارای مزیت بیشتری در کاهش توده بدنی، مقاومت به انسولین و کاهش اندازه کمر بود. در یک بررسی جامع‌نگر

■ استراتژی‌های پیش‌گیری

فعالیت بدنی و مشاوره تغذیه‌ای باید برای تمام بیمارانی که برای آن‌ها داروهای SGA شروع می‌شود در نظر گرفته شود. به خصوص در بیمارانی که قبل از شروع دارو چاق هستند. چنانچه وزن بیمار پس از مصرف این داروها نسبت به پایه ۵ درصد افزایش یابد، بهتر است تعویض با یک SGA مدنظر باشد.

بیمارانی که از ابتدا اضافه وزن یا دیابت یا عامل خطر برای دیابت دارند، بهتر است شروع درمان با زیپراسیدون یا آریپپرازول مدنظر باشد، زیرا این دو دارو نسبت به سایر داروهای SGA اضافه وزن و دیس لیپیدی و تحمل به گلوکز و دیابت کمتری ایجاد می‌کند. چنانچه بیمار حین مصرف هر یک از داروهای SGA عوارض متابولیک را نشان دهد باید تغییر به یک داروی دیگر در نظر گرفته شود.

■ خلاصه

داروهای آتیپیک ضدجنون عوارض خارج هرمی را نشان نمی‌دهند اما از طرف دیگری منجر به بروز عوارض متابولیک می‌گردند. بنابراین، پزشک هنگام شروع این داروها باید به یک سری از عوامل توجه کرده و منافع و مضرات درمان را در نظر بگیرد و چنانچه از داروهای SGA استفاده نماید، ارزیابی بیمار قبل از شروع درمان و سپس به صورت دوره‌ای توصیه می‌گردد.

متفورمین نسبت به ۱۵ داروی دیگر، بیشترین میزان را در کاهش وزن در حدود ۲/۹۴ کیلوگرم نسبت به سایر داروها پس از ۱۳ هفته نشان داد. در مواقعی که بیمار علی‌رغم ظهور عوارض متابولیک باید روی داروی آتیپیک خاصی باشد، پزشک باید متفورمین را به میزان ۷۵۰ میلی‌گرم در روز در ترکیب با اصلاح شیوه زندگی در نظر بگیرد. قبل از شروع درمان عارضه متابولیک با دارو استفاده از یک داروی دیگر باید مورد توجه قرار بگیرد.

منبع

Timothy J. Assessment and management of atypical antipsychotic-induced metabolic abnormalities. US Pharm 2010;35(11):41-44.

