



دیابت ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک

ترجمه: دکتر اقدس تقیزاده، دکتر کورش صادقی*

۱. داروخانه‌های دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران / ۲. گروه داروسازی نایینی دانشکده داروسازی تهران

آن‌ها گزارش شده برای بیماران با خطر بالای دیابت، هیپر گلیسمی و دیس لیپیدمی تجویز گردد. دیابت ملیتوس (DM) هفتمین علت مرگ در ایالات متحده شناخته شده است و از علل اصلی ایجاد نارسایی کلیه، نایینایی و قطع عضو بدون علت ترومایی محسوب می‌گردد. همچنین دیابت ملیتوس یک عامل خطر بسیار مهم برای بیماری‌های قلبی عروقی بوده و از عوامل اصلی دربروز سکته‌های مغزی و بیماری‌های قلبی می‌باشد. آمار نشان می‌دهند که $8/3$ درصد از مردم آمریکا یعنی حدوداً $25/8$ میلیون نفر مبتلا به DM هستند و همچنان میزان ابتلا به آن در حال افزایش است. با این که اثرات اقتصادی و بهداشتی دیابت نوع II (T₂DM) به طور وسیعی شناخته شده است ولی

■ خلاصه

هر چند علت اصلی عوارض متابولیک ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک از قبیل افزایش وزن افزایش قند خون (هیپر گلیسمی) و اختلال‌های چربی خون (دیس لیپیدمی) شناخته نشده‌اند ولی چندین مکانیسم پیشنهاد شده است. از آنجایی که اضافه وزن به عنوان یک عامل دخیل در ایجاد دیابت و دیس لیپیدمی به حساب می‌آید، توجه به تغیرات وزن ناشی از آنتی سایکوتیک‌ها یکی از عوامل مهم در ارزیابی مربوط به این داروها می‌باشد. برخی از آنتی سایکوتیک‌ها مانند آری پیپرازول و زیپرازیدون کمتر باعث افزایش وزن می‌شوند. بنابراین، توصیه می‌شود آنتی سایکوتیک‌هایی که افزایش وزن کمتری با

سن بالا می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به DM در این بیماران باشد. بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی اختلال دوقطبی، افسردگی با تظاهرات سایکوتیک دمанс، اوتیسم و اختلال‌های تکاملی در خطر بالای ابتلا به دیابت ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها هستند.

■ چطور آنتی‌سایکوتیک‌ها باعث افزایش وزن، دیابت و دیس‌لیپیدمی می‌شوند؟

اختلال‌های متابولیک ناشی از مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک عموماً در ابتدا به شکل اضافه وزن شروع شده که می‌تواند نهایتاً باعث چاقی بیمار گردد. گزارش‌هایی از شروع دیابت همراه یا مستقل از افزایش وزن در مقالات ذکر شده است. آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم می‌توانند افزایش وزن سریع در ماه‌های اول درمان ایجاد کنند که گاهی در برخی بیماران تا یک سال ادامه می‌یابد. افزایش وزن از ۵/۰ تا ۵ کیلوگرم بعد از ۱۰ هفته درمان با این داروها گزارش شده است. دانستن این مطلب به تشخیص زود هنگام علایم اختلال‌های متابولیک در این بیماران کمک می‌کند. علاوه بر وجود بیماری روانپزشکی، عواملی مثل پرخوری مصرف زیاد کربوهیدرات‌ها، کاهش فعالیت‌های فیزیکی، اعتیاد و مصرف سیگار خود باعث افزایش وزن در این افراد می‌شوند. هر چند مکانیسم دقیق آنتی‌سایکوتیک‌ها در افزایش وزن، بروز دیابت و دیس‌لیپیدمی شناخته نشده اما چند مکانیسم پیشنهادی وجود دارد.

براساس اطلاعات موجود در مقالات به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های اصلی در اضافه وزن

داروهای به وجود آورنده دیابت کمتر شناخته شده‌اند. یک دسته از داروهایی که احتمالاً می‌توانند در ایجاد دیابت نقش داشته باشند، آنتی‌سایکوتیک‌ها هستند.

■ شیوع DM₂ (دیابت ملیتوس نوع ۲) ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها

عوامل مداخله‌گر بسیاری می‌توانند تعیین شیوع واقعی دیابت ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک را با مشکل مواجه کنند. یکی از این عوامل مداخله‌گر استعداد ذاتی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به دیابت است. مطالعات زیادی تاکنون بر روی بیماران اسکیزوفرنی تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها انجام شده، اما تعیین میزان شیوع DM در این بیماران در زمان عدم مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها دشوار است. مطالعات، شیوع چاقی و DM را در بیماران اسکیزوفرنی ۱/۵ تا ۲ برابر بیشتر از جمعیت عادی نشان می‌دهند. در یک مطالعه بزرگ، شیوع دیابت نوع دو در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی ۱۳ درصد گزارش شد. این در حالی است که در جمعیت کنترل که از لحاظ سن، جنس و نژاد مطابقت داشتند، این شیوع ۳ درصد گزارش شد. به طور مشابهی، یک مطالعه مقطعی در بیماران سرپایی با تشخیص اسکیزوفرنی شیوع دیابت نوع دو، ۱۱/۵ درصد گزارش شده است. در یک مطالعه cohort دربیمارانی که برای اولین بار داروهای آنتی‌سایکوتیک برای آن‌ها تجویز شده بود، بعد از ۳ سال از شروع مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها میزان بروز دیابت تیپ دو، ۰/۶۵ درصد بیمار در هر سال بود. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مسن‌تر شروع DM زودتر از بیماران جوان بود و این نشان می‌دهد که

■ ارزیابی و پایش بیماران

توصیه‌هایی جهت پایش بیماران به منظور پیشگیری از ابتلا به دیابت، افزایش وزن و چربی خون ارایه شده است. با شروع یک آنتی‌سایکوتیک نسل دوم (SGA) باید عوامل خطر بالقوه در ایجاد اختلال‌های متابولیک در بیمار در نظر گرفته شود. همین طور آموزش بیمار، خانواده و نیز پرسنل درمانی باید صورت گیرد. انجام غربالگری پایه و مراجعه به یک متخصص در صورت نیاز از اقدامات کلیدی برای کمک به این بیماران است. از آن جا که افزایش وزن یک عامل مهم در ایجاد دیابت و دیس‌لیپیدمی می‌باشد، نظارت بر تغییرات وزن بیماران تحت درمان یک اقدام مهم در پایش این بیماران است.

پایش اولیه و نیز در حین درمان تغییرات وزن توسط انجمن دیابت آمریکا، انجمن روان‌پزشکان آمریکا، انجمن متخصصان غدد داخلی آمریکا و انجمن مطالعه چاقی آمریکای شمالی جهت کاهش خطر ابتلا به چاقی، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی توصیه می‌شود. پایش قبل یا بالاصله بعد از شروع دارو درمانی آغاز می‌گردد. برپایه توصیه انجمن‌های فوق، اقدامات پایشی باید قبل از شروع درمان و نیز بعد از آغاز درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک صورت گیرد. اقدامات غربالگری تووصیه شده در جدول (۱) خلاصه شده است.

بنابراین پزشکان باید قد و وزن بیماران را قبل از شروع درمان ثبت کرده و در طول درمان نیز وزن بیمار را پایش کنند. همین طور می‌توانند بیماران را تشویق کنند تا خودشان تغییرات وزن خود را کنترل کنند. پایش مداوم در فواصل زمانی مختلف

هیپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی با این داروها اتصال به گیرنده‌های سروتونینی ($5HT_2$)، نوراپینفرین دوپامین و هیستامین است. تحریک رسپتور $5HT_1A$ باعث آشتها را افزایش می‌دهد و تحریک $5HT_2C$ باعث آشتها می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کاهش آشتها می‌شوند. آنتاگونیست‌های آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم اثرات آنتاگونیستی روی گیرنده $5HT_2C$ دارند. گیرنده‌های هیستامینی هم احتمالاً در افزایش وزن ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک نقش دارند. برای مثال اولانترپین که تمایل بیشتری به گیرنده‌های هیستامینی دارد سبب اضافه وزن بیشتری نسبت به زیپرازیدون و آری بیپرازول می‌شود که تمایل کمتری به گیرنده‌های هیستامینی دارند. افزایش وزن ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها باعث افزایش مقاومت به انسولین و در نتیجه ایجاد هیپرگلیسمی یا دیابت یا بدتر شدن آن‌ها می‌شود. اگرچه ممکن است خود آنتی‌سایکوتیک‌ها به طور مستقیم نیز در بروز مقاومت به انسولین نقش داشته باشند. برخی مطالعات هم مقاومت به انسولین و هم افزایش ترشح انسولین (که خود شاخص افزایش مقاومت به انسولین است) توسط آنتی‌سایکوتیک‌ها را ثابت کرده‌اند. همچنین افزایش وزن بدن ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها می‌تواند باعث بروز اختلال‌های چربی شود. افزایش وزن یک عارضه جانبی مهم این داروها می‌باشد که به طور بالقوه می‌تواند باعث ایجاد دیابت، هیپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی شود. بنابراین، تحقیقات بیشتر در روشن شدن مکانیسم اختلال‌های متابولیک ایجاد گردیده توسط آنتی‌سایکوتیک‌ها لازم می‌باشد.

جدول ۱ - توصیه هایی برای پایش بیماران تحت درمان با آنتی سایکوتیک ها

معیار	پایه	۴ هفته	۸ هفته	۱۲ هفته	۳ ماه یکبار	سالانه	هر ۵ سال
تاریخچه شخصی و خانوادگی	×				x		
وزن (BMI)	x	x	x	x	x	x	
دور کمر	x					x	
فشار خون	x	x				x	
قند خون ناشتا	x	x				x	
چربی خون ناشتا	x	x				x	

ناگهانی DKA به تنها بی و به عنوان اولین علامت وجود دیابت در بیمار نیز گزارش شده است. برای بیمارانی که دچار هیپر گلیسیمی می شوند، ارجاع فوری به یک پزشک با تجربه در کنترل DM توصیه می گردد. برای بیمارانی که به دلیل درمان با داروهای آنتی سایکوتیک دچار اختلال های متابولیک می شوند، تغییر دارو به یک داروی آنتی سایکوتیک دیگر با خطر عوارض پایین تر می تواند یکی از انتخاب های درمانی باشد.

توصیه می شود. قند خون ناشتا و فشار خون پایه ۳ ماه پس از شروع درمان و سپس به طور سالانه ارزیابی می شوند. در حالی که چربی خون در حالت پایه ۳ ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۵ سال یک بار آزمایش می شود. اگر بیماران دارای خطر بالای ابتلا به دیابت و فشار خون باشند، پایش در فواصل کمتر توصیه می گردد.

با در نظر گرفتن اختلال های زمینه ای و متابولیکی دیگر در بیماران پزشکان می توانند آنتی سایکوتیک های مناسب را برای بیماران انتخاب کنند. توصیه می شود بیمارانی که اضافه وزن دارند جهت مشاوره به یک متخصص تغذیه ارجاع گردد و توصیه های لازم درجهت افزایش فعالیت های فیزیکی به آن ها صورت گیرد. به خصوص اگر یک آنتی سایکوتیک نسل دوم با خطر بالای افزایش وزن برای بیمار شروع شده باشد. آموزش به بیمار یکی از جنبه های مهم درمانی می باشد و تمام بیماران، کادر درمانی و اعضای خانواده بیمار باید در جهت تشخیص علایم و نشانه های DM و (کتواسیدوز دیابتی) آموزش داده شوند. بروز

جدول ۲ - علایم بالینی کتواسیدوز بالینی

شروع سریع علایم زیر
پر ادراری
پر نوشی
کاهش وزن
تهوع و استفراغ
دهیدراسيون
تنفس سریع
کوما

ایجاد می‌کنند. ریسپریدون و کوتیاپین نسبتاً کمتر این عوارض را ایجاد می‌کنند و زیپرازیدون و آری پیپرازول دارای کمترین خطر ایجاد این عوارض هستند. به طور جالب توجهی خطر ایجاد این عوارض متناسب با میزان افزایش وزن با این داروها افزایش می‌یابد.

یک گزارش از یک دوره درمان یکساله با این داروها که توسط کارخانه سازنده حمایت می‌شد نشان داد که بیشترین افزایش وزن با اولانزایپین و کلوزاپین ($\sim 12\text{kg}$) مشاهده شد. با کوتیاپین و ریسپریدون ($\sim 3\text{kg}$ تا $\sim 2\text{kg}$) و با آری پیپرازول کمی کمتر از کوتیاپین و ریسپریدون افزایش وزن دیده شد و به طور جالبی با زیپرازیدون ($\sim 3\text{kg}$ تا $\sim 2\text{kg}$) کاهش وزن مشاهده شد. این گزارش‌ها از چند شرکت سازنده جداگانه ارایه شده‌اند. انجمن دیابت آمریکا اظهار دارد که اثرات درمان با آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم روی چربی‌ها با اثرات آن‌ها بر وزن بدن متناسب است. بنابراین پایش و کنترل وزن توصیه می‌شود.

■ آیا تفاوتی بین آنتی‌سایکوتیک‌ها در بروز عوارض متابولیک وجود دارد؟

ازین آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم داروهایی که بیشتر باعث اختلال‌های متابولیک می‌شوند عبارتند از: کلوزاپین، اولانزایپین، ریسپریدون کوتیاپین، آری پیپرازول و زیپرازیدون. بین داروهای نسل اول و دوم در ایجاد عوارض متابولیک و سایر عوارض جانبی اختلافاتی وجود دارد. در ارتباط با ایجاد عوارض اکسترایپرامیدال مانند دیستونی، پارکینسون کاذب (ناشی از دارو) آکاتزیا و دیسکینزیای تأخیری گزارش‌های بیشتری باداروهای نسل اول وجود دارد. داروهای نسل اول باپوتنسی بالا مانند هالوپریدول و فلوفنازین دارای عوارض EPS بالاتری در مقایسه با داروهای باپوتنسی پایین می‌باشند. داروهای نسل دوم دارای عوارض EPS کمتر و تحمل بهتر در مقایسه با نسل اول هستند ولی اختلال‌های متابولیک بیشتری ایجاد می‌نمایند. کلوزاپین و اولانزایپین بیشترین هیپرگلیسمی، دیس لیپیدمی و افزایش وزن را

جدول ۳ – اثر آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم در ایجاد اختلال‌های متابولیک

دارو	افزایش وزن	خطر ایجاد دیابت	دیس لیپیدمی
آری پیپرازول	-/+	-	-
کلوزاپین	+++	+	+
اولانزایپین	+++	+	+
ریسپریدون	++	D	D
کوتیاپین	++	D	D
زیپرازیدون	-/+	-	-

(نتایج مختلف) results discrepant=D

نقش داروسازان در مشاوره و تشویق بیمارانی که داروهای آنتی‌سایکوتیک دریافت می‌کنند، جهت کنترل وزن، قند و چربی خونشان بسیار مهم می‌باشد. داروسازان از طریق معرفی داروهای جایگزین و یا مشاوره با این بیماران می‌توانند وارد عمل شوند. بیماران مبتلا به اسکیزوفروئی اغلب از مراقبت و حمایت ضعیفی از طرف جامعه برخوردار هستند. بنابراین، تشخیص داروساز و مداخله او در این زمینه کیفیت زندگی این بیماران را افزایش می‌دهد.

باید دانست که شروع دیابت در برخی از بیماران سریعتر و باشدت بیشتری ممکن است اتفاق بیافتد. حتی مواردی از کتواسیدوز دیابتی تهدید کننده حیات طی هفته‌های اول بعد از شروع درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک گزارش شده است. چنین موارد نادری حتی با آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم با خطر پایین مثل زیپرازیدون و آری پیپرازول نیزگزارش شده است. بنابراین، کنترل وزن، قند و چربی خون حتی با این داروهای کم خطر نیز لازم می‌باشد. هر چند مکانیسم دقیق داروهای آنتی‌سایکوتیک در ایجاد اختلال‌های متابولیک مشخص نیست ولی تحقیقات رو به پیشرفت هستند.

به طور کلی، گزارش و پایش صحیح و آگاهی پزشک و بیمار جهت تشخیص و درمان زود هنگام DM وابسته به این داروها بسیار مهم است.

درباره بدتر شدن دیابت با داروهای ریسپریدون و کوتیپین هم یافته‌های پراکنده‌ای وجود دارد و عنوان می‌شود که دارای اثرات متوسطی در افزایش چربی خون هستند. در حالی که به نظر می‌رسد زیپرازیدون و آری پیپرازول خطر کمتری درجهت ایجاد این اختلال‌های متابولیک دارند. خلاصه‌ای از اثرات متابولیک گزارش شده توسط آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم در جدول (۳) آمده است.

به طور کلی، محتاطانه تر است که داروهایی مثل زیپرازیدون و یا آری پیپرازول را برای بیماران با پیش زمینه DM یا با خطر بالای دیابت انتخاب شوند. در صورت مشاهده افزایش قند خون، چربی خون و یا افزایش وزن بدن ممکن است لازم باشد دارو به یک آنتی‌سایکوتیک با خطر کمتر تعییر داده شود. مطالعه‌ها و آزمایش‌های بالینی بیشتر بر روی آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم جدیدتر asenapine، iloperidone، lurasidone، paliperidone از قبیل اثرات این داروها در ایجاد اختلال‌های متابولیک را در آینده بیشتر روشن خواهد کرد.

■ نتیجه

میزان شیوع دیابت در دنیا بالا رفته و اثر داروها در افزایش قند خون و دیگر اختلال‌های متابولیک باید مورد توجه بیشتری قرار بگیرد و

منبع

Chhim T, Chase P, Neumiller JJ. Antipsychotic-Induced diabetes mellitus 2012; 37(11):39-44