

BEATA WOŹAKOWSKA-KAPŁON

## 5. ZABURZENIA METABOLICZNE I CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA U CHORYCH PSYCHICZNIE

### 5.1. TYPY OSOBOWOŚCI A CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Etiopatogeneza choroby niedokrwiennej serca jest złożona. Poza klasycznymi czynnikami ryzyka, takimi jak: nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia i otyłość, coraz częściej zwraca się uwagę na rolę depresji i lęku oraz predyspozycji osobowościowych, a także przewlekłego stresu w rozwoju choroby wieńcowej. Ponadto udowodniono, że wymienione czynniki wpływają także na jej przebieg oraz długoterminowe rokowanie.

Hipotezę dotyczącą związku między typem osobowości a zawałem serca sformułował w ubiegłym stuleciu William Osler. Przedstawił sylwetkę człowieka zagrożonego nagłą śmiercią sercową: pierwszy wstaje, ostatni kładzie się spać, jego chlebem powszednim jest dokładność, dążenie do sukcesu finansowego, zawodowego lub politycznego (Dudek i wsp., 2001). Friedman i Rosenman opracowali koncepcję wzoru zachowania A, który charakteryzuje się współzawodnictwem, ogromną potrzebą osiągnięć, pośpiechem, wybuchowym sposobem mówienia, napięciem mięśni twarzy oraz poczuciem presji czasu i nadmiernej odpowiedzialności (Kubisiak-Prokopowicz, 2001). Udowodniono, że cechy psychologiczne związane z typem osobowości A są istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej oraz obserwowanych u tych chorych reakcji lękowych i depresji. Postuluje się także, że osoby o osobowości typu D są czterokrotnie bardziej narażone na ryzyko zachorowania i zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca niż osoby, które takich cech osobowości nie mają (Aquarius i wsp., 2005). Osoby z osobowością typu D powstrzymują się przed wyrażaniem emocji, odczuwają napięcie, mają skłonność

do zachowań depresyjnych oraz cechują się niskim poczuciem własnej wartości. Powstrzymywanie się przed wyrażaniem emocji i zachowań z nimi zgodnych zwiększa poczucie stresu oraz prowadzi do zmian wegetatywno-somatycznych. W konsekwencji może spowodować wystąpienie choroby niedokrwiennej serca. Osobowość typu D wiąże się ze zwiększoną reaktywnością na stres oraz osłabieniem aktywności układu immunologicznego. Wykazano, że hamowanie społeczne przyczynia się do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zwiększenia wydzielania kortyzolu.

### 5.2. DEPRESJA A CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Według prognozy WHO od 2030 roku niepełnosprawność spowodowana depresją będzie głównym problemem zdrowotnym na świecie, wyprzedzając nawet chorobę wieńcową. Częstość występowania depresji u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, w tym u osób po zawale serca, wynosi 15–20% (Carney i wsp., 2003). Depresja może być także istotnym czynnikiem etiopatogenetycznym choroby niedokrwiennej serca i modyfikuje jej przebieg. W badaniu INTERHEART, w którym uczestniczyło ponad 11 000 pacjentów leczonych z powodu pierwszego zawału serca oraz 13 500 pacjentów z grupy kontrolnej udowodniono, że depresja w istotny sposób zwiększa ryzyko wystawienia ostrego zespołu wieńcowego po uwzględnieniu w analizie wieku, płci i innych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Siła tego związku nie różniła się między płciami, natomiast zależała od nasilenia stresu. Ryzyko związane

z depresją w populacjach, gdzie jej występowanie jest 10-krotnie większe niż w grupach osób zdrowych, jest porównywalne do tego wywoływanego przez klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego jak nikotynizm, nadciśnienie i cukrzyca (McQueen i wsp., 2008).

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za związek między depresją a chorobą wieńcową wymienia się zaburzenia w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), zwanej „osią stresu”, zaburzenia równowagi pomiędzy układem współczulnym i przywspółczulnym, nieprawidłowości w układzie krzepnięcia, przewlekły proces zapalny oraz dysfunkcję śródbłonna naczyniowego. Aktywacja osi HPA, prowadząca do wzrostu stężenia adrenaliny i kortyzolu, odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi na bodźce stresowe. W przypadku przedłużania się sytuacji stresowej lub upośledzenia działania pętli sprzężeń zwrotnych dochodzi do stresu przewlekłego. Przewlekła hiperkortyzolemia i utrzymująca się aktywacja układu autonomicznego są bardzo niekorzystne dla organizmu, powodują immunosupresję, wzrost wartości stężenia cholesterolu i wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zahamowanie produkcji hormonów płciowych (Matysiakiewicz i wsp., 2005). Zaburzenia depresyjne przebiegają tak, jak przewlekły stres, prowadząc do występowania niekorzystnych dla układu sercowo-naczyniowego procesów patofizjologicznych. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem leżącym u podłoża depresji oraz choroby niedokrwiennej serca jest zaburzona równowaga między układem współczulnym a przywspółczulnym. Zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego przy jednoczesnym zwiększeniu aktywności układu współczulnego prowadzą do zmniejszenia prognozy niedokrwienia *myocardium* oraz zwiększenia częstości występowania groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca (Carney i wsp., 2005). Parametrem oceniającym aktywność autonomiczną serca jest zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*). Jego niska wartość świadczy o przewadze układu adrenergicznego i jest czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową. Zaobserwowano, że niższa wartość HRV wiąże się z obecnością depresji u pacjentów z chorobą wieńcową. Wzrost reaktywności płytek krwi jest kolejnym postulowanym elementem łączącym chorobę niedokrwinną serca z czynnikami psychosocjalnymi. Wykładnikami tej aktywacji jest zwiększona liczba aktywnych receptorów IIb/IIIa, podwyższone stężenie  $\beta$ -tromboglobuliny oraz czynnika płytkowego 4 PF4, związane z degranulacją płytek krwi. W badaniu *Sertraline AntiDepressant Heart Attack Trial* (SAD-

HART) wykazano, że stosowanie sertaliny wiązało się ze zmniejszeniem stężenia substancji uwalnianych z płytek krwi (Glassman i wsp., 2008). Należy pamiętać, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może być związane, w szczególności podczas równoczesnego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych, ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pod postacią krwawień z przewodu pokarmowego. Przewlekły proces zapalny jest udowodnionym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRPC, *reactive protein*), interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) wiąże się ze wzrostem ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego. W depresji stężenie wymienionych markerów także jest podwyższone. Ponadto dochodzi do zwiększenia liczby neutrofilii i monocytów, do zmniejszenia liczby i aktywności limfocytów oraz wzrostu stężenia przeciwciał przeciw wirusom z grupy *Herpes* (Kop i wsp., 2005). Obecność depresji wiąże się z częstszym występowaniem ostrych incydentów wieńcowych u pacjentów leczonych z powodu choroby niedokrwiennej serca także z uwagi na brak współpracy z lekarzem, polegającej na niesystematycznym przyjmowaniu leków w grupie pacjentów z depresją. W badaniu *Heart and Soul* oceniono stopień stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków u 940 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu stabilnej choroby wieńcowej. Brak systematyczności w przyjmowaniu zaleconych preparatów zadeklarowało 5% osób wśród pacjentów bez depresji oraz odpowiednio 7% i 14% wśród pacjentów z łagodną i ciężką depresją (Skala i wsp., 2006). Ponadto pacjenci z depresją w przypadku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego później zgłaszali się do szpitala niż chorzy bez zaburzeń psychicznych, co znacznie pogarszało ich rokowanie.

Depresja u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Epizod dużej depresji w przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca istotnie zwiększa ryzyko śmierci w ciągu 6 miesięcy oraz w znaczącym stopniu wpływa na niekorzystne rokowanie w okresie co najmniej 18 miesięcy (Fresure-Smith i wsp., 1995). Nawet po uwzględnieniu czynników, takich jak wiek, frakcja wyrzutowa lewej komory, klasa Killipa czy wcześniejsze ostre epizody niedokrwienne, depresja w znaczącym stopniu zwiększa ryzyko ponownego zawału lub śmierci (Feuerbach i wsp., 2005). Epizody depresyjne często indukowane są przez ostre zespoły wieńcowe. Ciężka depresja występuje u 15-22% tych chorych, natomiast depresja w stopniu umiarkowa-

nym lub lekkim jest rozpoznawana u 27% chorych, co stanowi wskaźnik kilkakrotnie większy niż w populacji ogólnej (Carney i wsp., 2003). Czynniki predykcyjnymi dla depresji u chorych po zawale serca są: przebyty w przeszłości zawał serca, występowanie chorób psychicznych w rodzinie pacjenta, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz niewydolność serca (Freaux-Smith i wsp., 1999).

Leczenie farmakologiczne depresji u pacjentów z chorobą wieńcową powinno towarzyszyć psychoterapii, najczęściej terapii kognitywno-behawioralnej. W leczeniu depresji stosowane są następujące grupy leków:

- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny,
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI),
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny,
- selektywne odwracalne inhibitory MAO-A,
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – nie-selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (TLPD).

Nie wszystkie leki z wymienionych grup mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. TLPD, działając poprzez aktywne metabolity, często powodują działania niepożądane, wśród których należy wymienić: ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, bloki przedsionkowo-komorowe, wydłużenie odstępu QT lub tachykardię. Z powodu wywoływania tych działań niepożądanych TLPD są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wieńcową. Także leki z grupy inhibitorów monoamino-oksydaz (klasyczne, nieodwracalne) nie powinny być stosowane w tej grupie chorych. Hamując metabolizm aminy o silnym działaniu hipertensyjnym np. tyraminy, mogą spowodować przełom nadciśnieniowy, w szczególności po spożyciu pokarmów zawierających tyraminę np. sera żółtego, niektórych gatunków wina, ślimaków tzw. „cheese effect”. Leki z tej grupy można stosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca tylko w przypadku depresji odpornej na leki z innych grup (Lichtman i wsp., 2008). Zastrzeżenie te nie dotyczą nowszych, tzw. odwracalnych inhibitorów MAO. Najbezpieczniejsza jest terapia depresji za pomocą leków należących do SSRI. Działanie na mechanizmy przekazywania międzyneuronalnego nie prowadzi do objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. W badaniu *Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease* (ENRICH) 2 481 pacjentów z depresją poddano 6-miesięcznej indywidualnej terapii behawioralno-poznawczej, zaczynając

2–3 tygodnie po wystąpieniu zawału serca. Pacjenci, u których po 5 tygodniach nasilenie depresji mierzone skalą *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) przekraczało 24 punkty, lub u których redukcja objawów w skali BDI była mniejsza niż 50%, otrzymywali dodatkowo sertalinę. Zaobserwowano, że psychoterapia skutecznie redukuje objawy depresji, a w grupie chorych otrzymujących SSRI wykazano 42% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub ponownego zawału serca, w porównaniu do grupy pacjentów z depresją leczonych tylko za pomocą psychoterapii (Taylor i wsp., 2005). Zważając na to, że 50% epizodów depresyjnych po ostrych zespołach wieńcowych ustępuje samoistnie, leczenie farmakologiczne powinno być włączane głównie u pacjentów z incydentami depresyjnymi w przeszłości. Natomiast chorzy ze świeżo rozpoznaną depresją po zawale serca powinni być przez kilka tygodni poddani obserwacji.

### 5.3. ZABURZENIA LĘKOWE A CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Lęk często towarzyszy pacjentom z chorobami serca. Jego występowanie ocenia się na 28–44% w młodszej populacji i na 14–24% w populacji starszej. Mimo że lęk i depresja wykazują podobieństwo pod względem etiologii i mechanizmów, istnieje także między nimi wiele rozbieżności. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi rośnie stężenie krążących we krwi katecholamin, co prowadzi do wzrostu aktywności płytek krwi. Zjawisko nadkrzepliwości jest głównym mechanizmem łączącym zaburzenia lękowe i chorobę niedokrwienną serca. Mimo kojarzenia czynników psychologicznych z incydentami sercowo-naczyniowymi i doniesieniami, że lęk może charakteryzować się niezależnym „kardiotoksycznym” oddziaływaniem, jak dotąd powstało na ten temat niewiele badań. W grupie 83 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego oceniono symptomy depresji i lęku oraz reaktywność płytek krwi (Zafar i wsp., 2010). Wykazano, że pacjenci z depresją mieli większą reaktywność płytek na ADP i serotoninę, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Natomiast u osób z lękiem reaktywność płytek była statystycznie większa. W modelu wielozmiennym udowodniono, że tylko lęk korelował ze zwiększoną reaktywnością i że była ona wywołana przez serotoninę. Badanie sugeruje, że mimo udowodnionego wpływu depresji na wzrost reaktywności płytek, to lęk może przeważać w tym mechanizmie i to głównie za sprawą mediacji serotoniny. Ten mechanizm może być odpowiedzialny za nawracające incydenty sercowe u pacjentów z wy-

sokim poziomem lęku. Autorzy badania proponują, by oprócz oceny ewentualnej depresji także skierować uwagę na objawy lękowe, a przez to ograniczyć ryzyko zdarzeń sercowych. Metaanaliza Roesta (2010) objęła prace dotyczące różnych form zaburzeń i objawów lękowych. Ostatecznie zakwalifikowano 20 badań, zawierających 249 846 uczestników. Pacjenci z zaburzeniami lękowymi charakteryzowali się większym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, HR = 1,26; 95% CI 1,15–1,38;  $p < 0,0001$ . W grupie tej istotnie częściej występował również zgon z przyczyn kardiologicznych, HR (11 badań) = 1,48; 95% CI 1,14–1,92;  $p = 0,003$ . Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami w występowaniu zawału serca nie zakończonym zgonem, HR (5 badań) = 1,43; 95% CI 0,85–2,4;  $p = 0,18$ . Ze względu na znaczną heterogeniczność badań wyniki prezentowanej metaanalizy należy interpretować z dużą ostrożnością. Jednakże lekarze praktycy powinni mieć świadomość, że odpowiednia terapia zaburzeń lękowych nie tylko poprawi komfort życia, ale także zmniejszy ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej.

#### 5.4. SCHIZOFRENIA A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych i często dotyczy ludzi młodych. Chorobie tej towarzyszy około 25-procentowe skrócenie życia, spowodowane chorobami układu krążenia lub układu oddechowego. Zwiększona śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u osób chorych na schizofrenię wynika z częstszego występowania u nich klasycznych czynników ryzyka: otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, nikotynizmu i insulinooporności oraz ze stymulacji niektórych z tych czynników przez stosowane LPP (Hennekens i wsp., 2005). Dominującym czynnikiem ryzyka w tej grupie chorych psychicznie jest nikotynizm. Aż 90% chorych na schizofrenię wypala ponad 40 papierosów dziennie (Filik i wsp., 2006). Leczenie schizofrenii jest przewlekłe, a negatywne metaboliczne działanie leków przeciwpsychotycznych zależy od rodzaju stosowanej farmakoterapii. Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych, a głównie olanzapiny, powoduje 5,8-krotny wzrost występowania cukrzycy typu 2 w porównaniu do populacji zdrowej oraz 4,2-krotny w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych (Wang i wsp., 2006). Ponadto poza risperidonem inne leki stymulują istniejącą już dyslipidemię u osób ze schizofrenią. Wpływ leków przeciwpsycho-

tycznych na gospodarkę lipidową i węglowodanową był przedmiotem wielu analiz, których wyniki były zróżnicowane (Milewicz, 2009). Konieczne jest jednak intensywne monitorowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. LPP powodują także inne, niż metaboliczne, działania niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym. Olanzapina może powodować hipotonię ortostatyczną, ale cechuje ją niewielki wpływ na przewodnictwo w układzie w mięśniu sercowym. Risperidon także powoduje spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz może być przyczyną wydłużenia odstępu QT, podobnie jak olanzapina i haloperidol. Szczególnie groźnym działaniem niepożądanym leków przeciwpsychotycznych jest zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*), charakteryzujący się wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie, złośliwymi arytmiami komorowymi, napadowymi objawami zespołu MAS oraz znacznym ryzykiem nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*). Najczęstszą przyczyną wtórnego zespołu QT jest wpływ stosowanych leków, ale także zaburzenia elektrolitowe lub czynniki toksyczne. Ponadto występuje zespół wydłużonego QT o podłożu genetycznym (pierwotny, wrodzony LQTS). Wydłużenie odstępu QT może korelować z wystąpieniem komorowych tachyarytmii, szczególnie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* (TdP), objawiającego się kołataniem serca, zawrotami głowy, zasłabnięciem lub całkowitą utratą przytomności. Ten rodzaj częstoskurczu czasami może przechodzić w migotanie komór, kończące się z nagłym zgonem sercowym. LPP hamują szybkie kanały potasowe, co powoduje, że komórki zbyt wcześnie stają się wrażliwe na kolejne pobudzenie, a odstęp QT ulega wydłużeniu (Glassman i wsp., 2001). Jednakże działanie poszczególnych substancji z tej grupy na szybkie kanały potasowe jest bardzo zróżnicowane. Ryzyko wystąpienia TdP i SCD związane jest ze stosowaniem pimozidu, sertindolu, droperidolu i haloperidolu. Najwięcej przypadków wystąpienia TdP i SCD związane jest ze stosowaniem tiorydazyny. Dotychczas nie wykazano, aby nowe LPP, takie jak olanzapina, kwetiapina, ziprasidon czy risperidon, wywoływały TdP, pomimo że wydłużają odstęp QTc (Kosydar-Piechna, 2010).

#### 5.5. ZMIANY W UKŁADZIE KRĄŻENIA U CHORYCH Z ZABURZENIAMI ODŻYWIANIA

Według ICD 10 (Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych) zaburzenia odży-

wiania obejmują dwa ważne zespoły: jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) i żarłoczność psychiczną (*bulimia nervosa*). Jadłowstręt psychiczny jest chorobą przewlekłą, rozpoczynającą się najczęściej w okresie dojrzewania. Charakteryzuje się ciężkimi zaburzeniami odżywiania, prowadzącymi do istotnego ograniczenia przyjmowanego pokarmu (Bartkowiak i wsp., 2005). Podstawowym objawem choroby jest obniżenie masy ciała co najmniej o 15% poniżej prawidłowej masy ciała. Dążeniu do zmniejszenia masy ciała towarzyszy nieprawidłowa ocena własnego wyglądu oraz lęk przed przybraniem na wadze. Żarłoczność psychiczna jest zespołem charakteryzującym się okresowymi napadami obżarstwa i nadmierną koncentracją na kontroli masy ciała. Pacjenci z bulimią stosują skrajne metody przeciwdziałania przyrostowi masy ciała. Powtarzające się wymioty, nadużywanie środków przeczyszczających oraz głodówki mogą prowadzić do zaburzeń elektrolitowych i powikłań somatycznych oraz do znacznego spadku masy ciała. Bulimia i anoreksja często współistnieją ze sobą, a istotą obu schorzeń jest niedożywienie. U pacjentów z zaburzeniami odżywiania w okresie dojrzewania z powodu nadmiernej aktywacji układu przywspółczulnego u około 68-95% chorych występuje istotna klinicznie bradykardia (Cooke i wsp., 1995). Hipowolemia, obniżona objętość wyrzutowa serca i zaburzenia czynności układu autonomicznego są przyczyną hipotonii, którą obserwuje się u 68% chorych na jadłowstręt psychiczny (Kollai i wsp., 1994). Ocena dyspersji QT może być wykorzystywana jako użyteczny wskaźnik prognostyczny u chorych z jadłowstrętem psychicznym. Wydłużenie skorygowanego odstępu QT, występujące u 7–10% osób z jadłowstrętem psychicznym, jest czynnikiem ryzyka pojawienia się groźnych dla życia arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego. W wieloczynnikowej analizie przeprowadzonej przez Swenne i wsp. (1999) obecność wydłużonego odstępu QT wiązała się z niewielką masą ciała, niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz szybkością utraty masy ciała. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi, powodujące zmniejszenie obciążenia następczego, a następnie redukcję masy lewej komory serca jest wynikiem przewlekłego głodzenia. Dochodzi do przebudowy lewej komory, zmniejszenia frakcji wyrzutowej, objętości wyrzutowej i rzutu minutowego serca w grupie chorych na jadłowstręt psychiczny. Zmiany strukturalne, jak i czynnościowe są w pełni odwracalne po wdrożeniu leczenia hyperalimentacyjnego. Beck i wsp. (1994) udowodnili na modelu zwierzęcym intensywniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego u myszy z niedoborami żywieniowymi w przebiegu infekcji wirusem Coxackie. Znane są doniesienia

o rzadkiej etiologii zapalenia mięśnia sercowego jaką są niedobory żywieniowe spowodowane przewlekłym głodzeniem (Wożakowska-Kapłon i wsp., 2009). Zmiany w układzie krążenia u pacjentów z zaburzeniami odżywiania mogą prowadzić do poważnych następstw, dlatego chorzy z anoreksją lub bulimią wymagają stałej opieki pod kątem rozwoju zaburzeń układu krążenia. Problemy zdrowotne związane z otyłością opisane są szczegółowo w osobnym rozdziale tego Raportu.

## 5.6. ZESPÓŁ METABOLICZNY U PACJENTÓW CHORYCH PSYCHICZNIE

Zespół metaboliczny to interdyscyplinarny problem medyczny o coraz większym znaczeniu klinicznym. Istotny jest nie tylko związek między występowaniem zespołu metabolicznego a leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, ale również jego wpływ na jakość i długość życia pacjentów leczonych psychiatrycznie.

W powstawaniu zaburzeń metabolicznych istotną rolę odgrywa otyłość trzewna i wystąpienie oporności na insulinę. W wyniku niedostatecznej wrażliwości na insulinę dochodzi do hiperinsulinemii, obniżonego obwodowego obrotu glukozy, prowadzącego do zwiększonej produkcji glukozy w wątrobie. Znaczny deficyt działania insuliny prowadzi do zwiększenia odkładania się tłuszczów (otyłość), a upośledzenie hamowania lipolizy wiąże się z uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych do krwiobiegu (hipertrójglicerydemia). Zaburzeniom metabolicznym towarzyszy wzrost wartości ciśnienia tętniczego krwi, dysfunkcja śródbrzońka naczyniowego, hiperurikemia, oraz mikroalbuminuria. Analiza ryzyka chorób naczyniowych u osób z zespołem metabolicznym w badaniu 4 483 osób w wieku pomiędzy 35. a 70. rokiem życia wykazała ich trzykrotnie częstsze występowanie w tej populacji chorych. Współistnienie chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym wykazano w kilkunastu dużych badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach (Casey i wsp., 2004).

Szacuje się, że u 58–73% chorych na schizofrenię, przewlekle leczonych za pomocą leków przeciwpsychotycznych, występuje otyłość trzewna. Przyrost masy ciała występujący podczas ich stosowania jest związany z różnymi działaniami leków na receptory: H1-kwetiapiny, H1 i 5HT<sub>2C</sub> olanzapiny i klozapiny, 5HT<sub>2C</sub> risperidonu i ziprasidonu. Znaczenie ma także wpływ na inne receptory neuroprzebieżnictwa (5HT<sub>2A</sub>,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2, M3) i neuropeptydy.

Istotną rolę w zwiększeniu masy ciała przypisuje się także zaburzonemu poczuciu sytości, wzrostowi łaknienia, zaburzeniom podstawowej przemiany materii oraz małej aktywności fizycznej chorych ze schizofrenią (Rzewuska, 2007). Klozapina i olanzapina powodują największy przyrost masy ciała – około 10 kg w ciągu roku. Rzadziej, i mniejszy przyrost masy ciała, głównie u osób z tendencją do tycia przed leczeniem, obserwowano przy leczeniu risperidonem i kwetiapiną (2–3 kg w ciągu roku). Najmniejsza zmiana masy ciała (ok. 1 kg w ciągu roku leczenia) towarzyszy leczeniu aripirazolem i ziprasidonem, przy czym leki te przyczyniają się do wzrostu wagi głównie u osób z niskim indeksem masy ciała (poniżej 23 kg/m<sup>2</sup>) (Szurkowska i wsp., 2006). Masa ciała zwiększa się głównie podczas pierwszych miesięcy leczenia neuroleptykami.

Niewłaściwa dieta i niska aktywność fizyczna, prowadzą do upośledzonego metabolizmu węglowodanów, który w populacji chorych na cukrzycę występuje częściej niż w populacji ogólnej. Dodatkowym czynnikiem zaburzającym metabolizm węglowodanowy są przyjmowane LPP. Cukrzyca rozwijająca się podczas stosowania tych leków pojawia się w ciągu pierwszych 3 miesięcy farmakoterapii. U 25% tej grupy chorych, cukrzyca nie towarzyszy otyłości ani zmianie masy ciała. Wykazano ponadto czasowy związek rozwoju cukrzycy z leczeniem oraz częste ustępowanie zaburzeń po zaprzestaniu stosowania leków. W analizie obejmującej 38 632 chorych, u których stosowano LPP, odsetek rozpoznanej cukrzycy w badanej grupie był wyższy niż w populacji ogólnej. W grupie przyjmującej leki atypowe (leczono nimi 58% chorych) było o 9% więcej przypadków cukrzycy u osób młodych, w wieku do 40. roku życia, niż u chorych przyjmujących klasyczne neuroleptyki. Może to świadczyć, o tym, że leki II generacji (zwłaszcza klozapina, olanzapina i kwetiapina) mogą przyspieszać rozwój cukrzycy (Sernyak i wsp., 2002).

U większości pacjentów przewlekle przyjmujących LPP występują zaburzenia profilu lipidowego.

Pod koniec 8-tygodniowego okresu leczenia klozapiną lub olanzapiną u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii wykazano zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w osoczu (nie stwierdzono takiej zależności w przypadku risperidonu) (Wu i wsp., 2006). Wyniki innego badania były bardzo zbliżone, już w czwartym tygodniu terapii olanzapiną i klozapiną obserwowano wzrost stężenia cholesterolu. Efekt ten nie był widoczny przy zastosowaniu amisulpridu czy ziprasidonu (Rettenbacher i wsp., 2006).

W badaniu CATIE stwierdzono, że olanzapina cechuje się najsilniejszym i najistotniejszym negatywnym oddziaływaniem w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi w zakresie gospodarki lipidowej, a jedynym lekiem wywierającym pozytywny wpływ na wartości tych parametrów metabolicznych okazał się ziprasidon (Liebermann i wsp., 2005).

Rola czynników psychicznych w genezie zaburzeń sercowo-naczyniowych jest bardzo duża. Przypomina o tym badanie INTERHEART, które przeprowadzono w 52 krajach w 262 centrach u ponad 15 tysięcy osób z ostrym zawałem serca, oceniając w tej populacji relację i siłę związku pomiędzy hipotetycznymi czynnikami ryzyka zawału serca a jego występowaniem. Okazało się, że 6 najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na zawał to czynniki psychospołeczne (depresja, poczucie osamotnienia, brak wsparcia społecznego, bieda, bezrobocie), cukrzyca, otyłość, hiperlipidemia, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze. Wiele z tych czynników może występować u chorych psychicznie. Wyodrębniono również 3 czynniki ochronne: niewielkie ilości regularnie spożywanego alkoholu, aktywność fizyczna i spożycie warzyw i owoców (Yusuf i wsp., 2004).

Wprowadzenie do powszechnego stosowania leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię w dwojaki sposób wpływa na jakość życia tych pacjentów. Z jednej strony zmniejszając nasilenie objawów wytwórczych i ubytkowych oraz polepszając funkcje poznawcze, znacznie poprawiają komfort ży-

**Tabela 5.1.** Zasady monitorowania leczenia lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (42). W nawiasach podano informacje zawarte w Zaleceniach w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (43)

	Przed włączeniem	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni	Co kwartał	Co rok	Co 5 lat
<b>Wywiad</b>	X (x)					X	
<b>Masa ciała (BMI)</b>	X (x)	X (x)	X	X (x)	X (x)	(x)	
<b>Obwód pasa</b>	X (x)				(x)	X (x)	
<b>Ciśnienie tętnicze krwi</b>	X (x)	(x) „regularnie”		X		X	
<b>Glikemia na czczo</b>	X (x)			X (x)		X (x)	
<b>Lipidogram</b>	X (x)			X (x)		(x)	X

cia. Z drugiej strony przyczyniają się do wzrostu częstości występowania otyłości, cukrzycy i dyslipidemii, zwiększają znacznie liczbę zachorowań na chorobę niedokrwienną serca w populacji chorych na schizofrenię. Co więcej, schorzenia będące czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wśród chorych na schizofrenię rzadziej są leczone. Badanie CATIE wykazało, że aż 30% przypadków cukrzycy, 62% nadciśnienia tętniczego i 62% dyslipidemii u chorych na schizofrenię nie było leczonych (Liebermann i wsp., 2005). Uwzględniając różnice, zarówno w zakresie zmniejszania nasilenia objawów chorobach, jak i tendencji do wywoływania działań niepożądanych, należy LPP dobierać po skrupulatnej ocenie pacjenta. Zasady tej oceny, a także monitorowanie chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi określa dokument Amerykańskich Towarzystw: Psychiatrycznego, Diabetologicznego, Endokrynologicznego oraz Badań nad Otyłością (2004). Przed włączeniem leczenia u każdego chorego należy określić ryzyko chorób naczyniowych i zaburzeń metabolicznych, poprzez ocenę obecności klasycznych czynników ryzyka (otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), uwarunkowań genetycznych oraz stylu życia (dieta o wysokiej zawartości tłuszczów, nikotynizm, brak aktywności fizycznej). W trakcie leczenia należy monitorować masę ciała, obwód brzucha, ciśnienie tętnicze krwi, lipidogram oraz glikemię na czczo – zasady monitorowania terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji przedstawia tabela 5.1. Wystąpienie w trakcie leczenia przyrostu masy ciała o  $\geq 5\%$ , hiperglikemii oraz hiperlipidemii są wskazaniem do zmiany leku. Zalecenie to nie dotyczy kłozapiny stosowanej w schizofrenii lekoopornej. Podsumowując dokument ekspertów amerykańskich zaleca następujące zasady postępowania u pacjentów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi:

- ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych przed włączeniem leczenia,
- edukacja pacjenta oraz osób sprawujących nad nim opiekę,
- okresowe wykonywanie badań kontrolnych,
- wdrożenie specjalistycznego leczenia zaburzeń metabolicznych, gdy jest ono konieczne.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dudek D, Zięba A, Gerat B. i wsp. Cechy osobowości a choroba niedokrwienna serca. *Przegl Lek* 2001; 58: 448-450.
2. Kubisiak-Prokopowicz M. Czynniki psychologiczne w chorobie niedokrwienną serca. *Przegl Lek* 2001; 58: 521-523.
3. Aquarius AE, Denollet J, Hamming JF i wsp. Role of Disease Status and Type D Personality In Outcomes In Patints With Peripheral Arteria Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 996-1001.
4. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol. *QJ Med Mon J Associat Physic* 2005; 98: 323-329.
4. Carney RM, Freedland KE. Depresja, śmiertelność i choroba u pacjentów z chorobą wieńcową. *Psych Prakt Ogólno-lek* 2003; 3: 75-83.
5. McQueen MJ, Hawken S, Wang X et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *INTERHEART study investigators. Lancet* 2008; 372: 224-233.
6. Matysiakiewicz J, Matysiakiewicz I, Pudlo R. Leczenie depresji a wydłużenie życia chorych na chorobę niedokrwienną serca. *Lęk i Dep* 2005; 10: 131-141.
7. Carney R, Freedland K, Veith R. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67: 29-33.
8. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RMet al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina *JAMA* 2002; 288: 701-709.
9. Kop W, Gottdiener J. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67: 37-41.
10. Skala J, Freedland K, Carney R. Coronary heart disease and depression: a review of recent mechanistic research. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 738-745.
11. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-Month Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
12. Fauerbach JA, Bush DE, Brett D. i wsp. Depression Following Acute Myocardial Infarction: A Prospective Relationship with Ongoing Health and Function. *Psychosomatics* 2005; 46: 355-361.
13. Carney RM, Freedland KE. Depresja, śmiertelność i choroba u pacjentów z chorobą wieńcową. *Psych Prakt Ogólno-lek* 2003; 3: 75-83.
14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M, Talajic M. Gender, depression and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; 61: 26-37.
15. Lichtman JH, Bigger T, Blumenthal JA et al. Depression and Coronary Heart Disease. *Circulation* 2008; 118: 1768-1775.
16. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. ENRICH Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792-798.
17. Frasure-Smith N., Lesperance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 730-737.
18. Cognitive-behavioral models of social anxiety disorder. Roth DA, Heimberg RG. *Psychiatr Clin North* 2001; 24: 753-771.
19. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J* 2010; 31: 1573-1582.
20. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P. Anxiety and risk of incident coronary heart disease a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 38-46.
21. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-1121.
22. Filik R., Sipos A., Kehoe PG. i wsp. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 298-305.
23. Wang X, Savage R, Borisov A. i wsp. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional therapy: a switch study. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 669-676.

24. Milewicz A. Cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia – the role of metformin *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders* 2009; 4: 233–235.
25. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–1782.
26. Kosydar-Piechna M. Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 3: 194–203.
27. Bartkowiak R, Woźakowska-Kapłon B, Janion M i wsp. Zmiany w układzie krążenia u chorych z jadłowstrętem psychicznym. *Forum Kardiologów* 2005; 1: 39–42.
28. Cooke R.A, Chambers J.B. Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med* 1995; 54: 313–317.
29. Kollai M, Bonyhay I, Jokkel G et al. Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *Eur Heart J* 1994; 15: 1113–1118.
30. Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr* 1999; 88: 304–309.
31. Beck MA, Kolbeck PC et al. Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B3 infection of mice. *J Nutr* 1994; 124: 345–358.
32. Woźakowska-Kapłon B, Gorczyca I, Maciejowska-Roge M. Myocarditis in a cachectic female, nonsteroidal anti-inflammatory drugs abuser, in a course of progressive systemic sclerosis. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1256–1261.
33. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; 1214–1215.
34. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewska A. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow. *Przegl Lek* 2006; 63: 733–737.
35. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83:87–93.
36. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW. i wsp. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 4–18.
37. Rzewuska M. Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię. *Psych Pol* 2007; 4: 457–472.
38. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561–566.
39. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186: 572–578.
40. Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A, et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 369–372.
41. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
42. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabet Care* 2004; 27: 596–601.
43. Jarema M. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Psychiatr Pol* 2008; 42: 969–977.
44. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11–17; 364 (9438): 937–52.