

УДК 616.895.87:05.32-07-085.214.

## КОРЕКЦІЯ МЕТФОРМІНОМ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ТЕРАПІЮ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Ромаш І.Р., Винник М.І.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра психіатрії, наркології та медичної психології, м. Івано-Франківськ. Україна, romash\_ira@ukr.net*

**Резюме.** Нашою метою було дослідити ранні клініко-параклінічні критерії порушення вуглеводного обміну та розвитку супутнього метаболічного синдрому у пацієнтів із параноїдною шизофренією, які тривало приймали нейролептики та провести корекцію встановлених нами змін за допомогою метформіну гідрохлорид. У результаті проведених нами досліджень у 52% усіх обстежених, виявили порушення вуглеводного обміну та призначили коригуючу терапію медичним препаратом із групи бігуанідів – метформіну гідрохлорид у дозі від 500 до 1000 мг/добу. В результаті проведених досліджень ми встановили, що у всіх групах обстежених пацієнтів виявлено позитивну динаміку вуглеводного обміну під впливом даного препарату. Достовірно вищим лікувальний вплив терапії порушень вуглеводного обміну метформіном виявився у пацієнтів, які отримували останню у комбінації із галоперидолом. Комбінація метформіну із рisperидоном і кветіапіном показала дещо нижчий клінічний ефект. Отриманий власний клінічний досвід дає підстави рекомендувати метформіну гідрохлорид в якості ередника для корекції порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із параноїдною формою шизофренії у процесі лікування даної категорії хворих нейролептиками.

**Ключові слова:** вуглеводний обмін, параноїдна шизофренія, атипіві нейролептики, метформін.

**Вступ.** За даними літератури, смертність серед хворих на шизофренією у 1,5 -2 рази вища, ніж у здоровій популяції [1, 2, 3]. Згідно даних наукових досліджень, проведених у США, тривалість життя пацієнтів хворих шизофренією на 30% менша у порівнянні із загальною популяцією [2, 3, 4]. Одним із пояснень цього є ускладнення терапії нейролептиками, які, за даними різних авторів, зустрічаються від 2 до 100% випадків [5, 6, 7].

Поява нового покоління засобів антипсихотичної фармакотерапії, так званих атипо-

вих антипсихотиків (АА), багато в чому позбавлених недоліків класичних нейролептиків, безумовно, стало важливим кроком вперед у лікуванні хворих на шизофренію [6, 8, 9]. У ряді досліджень підтверджено гіпотезу про більшу ефективність та безпеку АА. Крім того, у порівняльних дослідженнях були виявлені додаткові особливості їх клінічної дії: здатність редукувати вторинні, а можливо, і первинні негативні симптоми, зменшувати вираженість когнітивних порушень, редукувати коморбідну афективну симптоматику, у окремих препаратів відсутність або низький рівень гіперпролактинемії і ефективність у деяких випадках, резистентних до традиційних нейролептиків [8, 9].

Разом з тим кілька великих досліджень останнього часу поставили під сумнів безумовну перевагу АА над типовими. Це було пов'язано з появою інформації про наявність у АА ряду метаболічних побічних ефектів, які призводять до вкрай важких для соматичного здоров'я наслідків. Згідно літературних даних, поширеність метаболічного синдрому (МС) у хворих на шизофренію складає 37%–40%, що вище, ніж у загальній популяції [10, 11]. Хоча «нові» – атипіві антипсихотичні препарати викликають меншу кількість неврологічних побічних ефектів, вони мають значний вплив на розвиток обмінних процесів. Впливаючи на секрецію β-клітин підшлункової залози гормонів та розвитком вторинної метаболічної ІР, вони призводять до порушення вуглеводного обміну.

**Мета дослідження.** Мета дослідження полягає у вивченні впливу коригуючої терапії метформіном на показники інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів із параноїдною шизофренією, які тривало приймали нейролептики.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі Івано-Франківської обласної психо-неврологічної лікарні № 3. У дане дослідження були включені пацієнти з діагнозом параноїдною шизофренії по критеріям

МКХ–10(F20.0). Під час роботи із пацієнтами ми дотримувалися етичних принципів Хельсінської Декларації Всесвітньої Медичної асоціації (World Medical Association of Helsinki 1964, 2000 ред.). В результаті проведених нами досліджень у 63 пацієнтів ми виявили порушення вуглеводного обміну, що становило 52% усіх обстежених. Серед них 55 хворих на предіабет: 12 (19,04%) пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози, 43 (68%) із порушенням глікемії натще та 8 пацієнтів (12,7%) із явним ЦД 2 типу. Надалі усім цим 63 пацієнтам було призначено коригуючу терапію медичним препаратом із групи бігуанідів – метформіну гідрохлорид у дозі від 500 до 1000 мг/добу. У залежності від основної 3-х місячної терапії параноїдної шизофренії, що передувала даному етапу дослідження, хворі були розподілені наступним чином: до першої (I) групи ввійшло 15 пацієнтів, які отримували типовий нейролептик галоперидол, до II групи – 22 хворих, які отримували атипичний нейролептик рисперидон, до III групи – 15 пацієнтів, які отримували атипичний нейролептик кветіапін. Четверта група була контрольною, в яку включено 11 пацієнтів із параноїдною шизофренією в стадії ремісії, які не отримували нейролептичної терапії. Тривалість коригуючої терапії у пацієнтів досліджуваних груп становила 3 місяці.

Усі дослідження проводилися перед та після 3-місячної корекції метформіном. Вони включали визначення показників глюкози натще, постпрандіальної глікемії (ППГ) (через дві години після прийому їжі), глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), імунореактивного інсуліну (ІРІ), при необхідності – перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). Глікемію натще вимірювали за допомогою глюкозооксидазного методу. Показники HbA<sub>1c</sub> визначали методом хроматографії катіонного обміну. Визначення рівня ІРІ проводилося імуноферментним методом.

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) визначали наступні індексні показники: індекс маси тіла (ІМТ), індекс ІР НОМА- ІР, індекс Саго. Індекс ІР НОМА-ІР розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} \times \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} / 22,5$ . Із підвищенням показників індексу НОМА- ІР знижується чутливість до інсуліну та, відповідно, зростає ІР. Значення індексу НОМА- ІР понад 2,77 оцінювали як ІР. З 1991 року для оцінки ІР використовують також індекс Саго, який у нормі перевищує 0,33.

Вуглеводний обмін ми оцінювали згідно критеріїв класифікацій Міжнародної Феде-

рації Діабету – International Diabetes Federation (IDF)–2005, а метаболічний синдром діагностували за критеріями IDF –2007, що подані робочою групою авторів у Адаптованій клінічній постанові до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при ЦД 2 типу. (Наказ МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2 типу») [12].

Результати опрацьовували за допомогою програми "Statistica for Windows 7.0". з подальшим визначенням середнього арифметичного (М) та похибки середнього арифметичного (m), середні величини були представлені як  $M \pm m$  та розраховувались із використанням програми для MS Excel. Достовірність отриманих показників підтверджувалась шляхом розрахунку похибок для відносних величин, а вірогідність різниці даних у порівнюваних групах доводили на підставі розрахунку коефіцієнту t (Стьюдента) і визначення за таблицею точності безпомилкового прогнозу.

**Результати дослідження.** Коригуюча терапія метформіном тривала 3 місяці. Ми оцінювали результати вихідних та остаточних даних. Із отриманих даних простежується позитивна динаміка в бік зниження деяких клінічних проявів МС у досліджуваних пацієнтів.

Як видно із даних таблиці №1, у всіх досліджуваних групах достовірно знизився показник окружність талії (ОТ). Серед чоловіків даний показник зменшився в середньому на 4,56%, досягнувши середнього значення 93,81см. Серед жінок ОТ знизився на 4.82%, досягнувши 86,49 см. Завдяки коригуючій терапії метформіном протягом 3 місяців, простежуємо вірогідне зниження маси тіла серед пацієнтів I групи. Серед досліджуваних II та III груп простежуємо тенденцію до зниження маси тіла, але у порівнянні із контрольною групою, вона є вірогідно вищою. Нами виявлено позитивний вплив терапії бігуанідами на ІМТ: даний показник зменшився на 5,68 % у I групі (галоперидол); на 3,79% – у II групі (рисперидон) та на 2,29% – у III групі (кветірон). У II та III групах ІМТ після 3-ох місячної корекції мав тенденцію до пониження, але залишився вірогідно вищим у порівнянні із групою контролю (рис. 1).

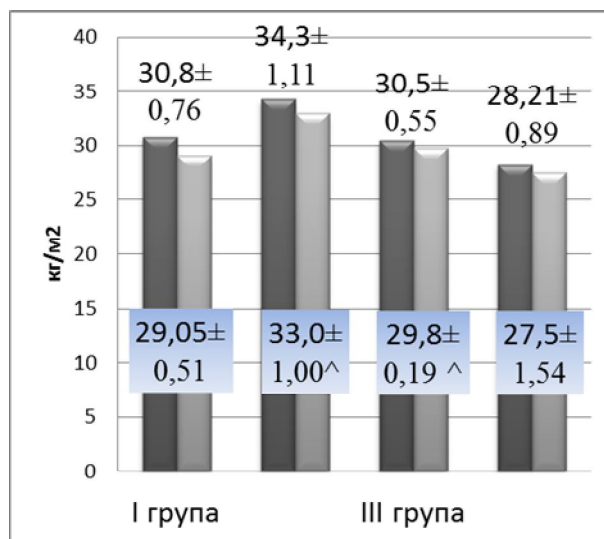
Розглянемо динаміку показників вуглеводного обміну у пацієнтів із параноїдною шизофренією, що отримували коригуючу терапію метформіном.

**Таблиця 1**  
Динаміка деяких клінічних проявів метаболічного синдрому у пацієнтів із параноїдною шизофренією до та після 3-ох місячної корекції метформіном

Показники		I група n=15	II група n=22	III група n=15	Контроль-на група n=11
Окружність талії, см.	Чол. до лік.	98,53±0,83	102,17±1,54	94,33±1,49	89,77±2,03
	Чол. після 3 міс	94,54±1,89* <sup>^</sup>	96,04±1,12* <sup>^</sup>	90,87±0,56*	89,54±1,86
	Жін. до лік.	89,20±0,72	92,85±1,80	90,62±1,72	80,12±1,46
	Жін. після 3 міс	86,08±1,1* <sup>^</sup>	88,21±0,73* <sup>^</sup>	85,19±1,1* <sup>^</sup>	80,03±1,20
Маса тіла, кг	до лік.	85,51±1,90	95,40±1,46	85,56±1,30	81,11±2,41
	після 3 міс	80,19±0,90*	92,23±0,58 <sup>^</sup>	83,96±1,87 <sup>^</sup>	79,41±0,54
Зріст, см		166,75±1,30	167,30±0,81	168,00±1,22	166,92±1,19
Інд. маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	до лік.	30,8±0,76	34,3±1,11	30,5±0,55	28,21±0,89
	після 3 міс	29,05±0,51	33,0±1,00 <sup>^</sup>	29,8±0,19 <sup>^</sup>	27,5±1,54
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	до лік.	142,0±0,48	145,0±0,25	150,0±0,46	140,0±0,08
	після 3 міс	120,5±0,15*	125,5±0,34*	130,5±0,33*	125,0±0,15
Діастолічний АТ, мм.рт.ст.	до лік.	91,0±0,75	95,0±0,64	100,5±0,43	90,5±0,02
	після 3 міс	76,5±0,13*	77,5±0,02*	76,5±0,62*	75,0±0,25

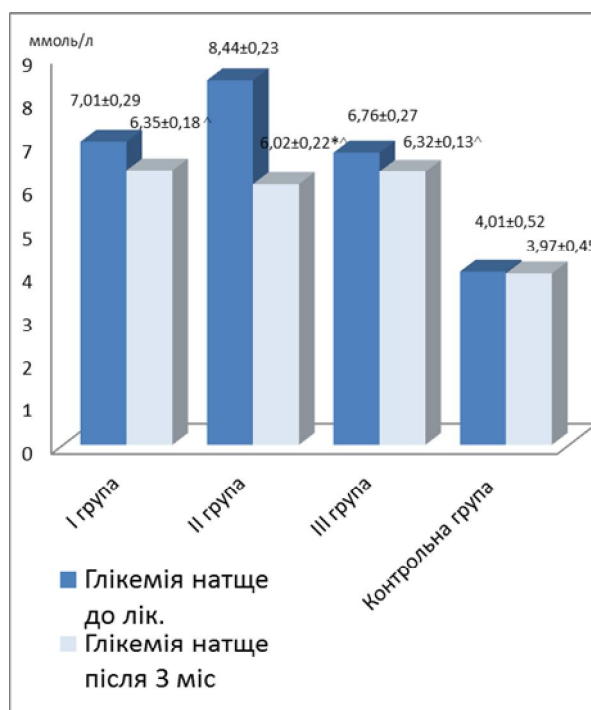
**Примітки:** 1. \* – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників до та після лікування. 2. <sup>^</sup> – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників у пацієнтів контрольної групи

Показники глюкози натще (рис.2.) понизилися в середньому на 14,86%, досягнувши в середньому по усіх групах 6,23±1,76 ммоль/л у порівнянні із вихідним значенням 7,40±0,26 ммоль/л, що є статистично достовірним. У I групі показник глікемії натще понизився з 7,01±0,29 ммоль/л до 6,35±0,18 ммоль/л після цукрознижуючої терапії. У II групі показники глікемії після коригуючої терапії мали значне достовірне зниження: з 8,44±0,23 ммоль/л до 6,02±0,22 ммоль/л. (p < 0,05). У III групі показники теж мали позитивну тенденцію до зниження. Постпрандіальна глікемія знизилася в середньому на 27,35%, досягнувши середнього значення 7,03± 0,38 ммоль/л.



**Рис.1** Динаміка показників маси тіла у пацієнтів із параноїдною шизофренією до та після 3-ох місячної корекції метформіном

**Примітки:** 1. \* – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників до та після лікування. 2. <sup>^</sup> – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників у пацієнтів контрольної групи



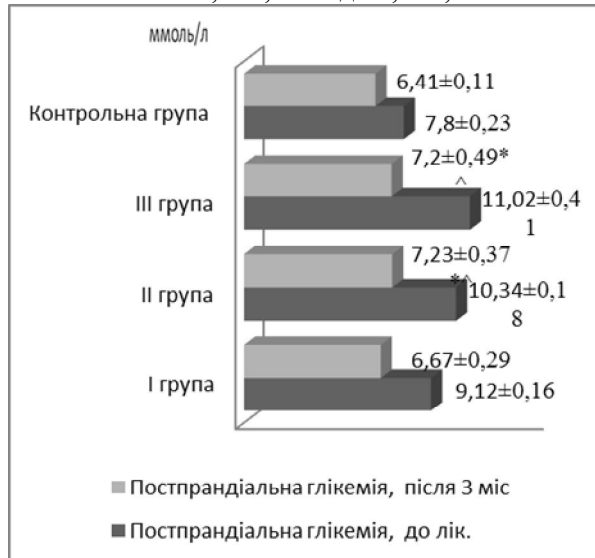
**Рис. 2** Динаміка показників глікемії натще під впливом коригуючої терапії метформіном

**Примітки:** 1. \* – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників до та після лікування. 2. <sup>^</sup> – (p < 0,05) дані достовірні відносно показників у пацієнтів контрольної групи

Достовірно значущим було зафіксовано зниження показника ППГ у всіх досліджуваних групах (рис.3).

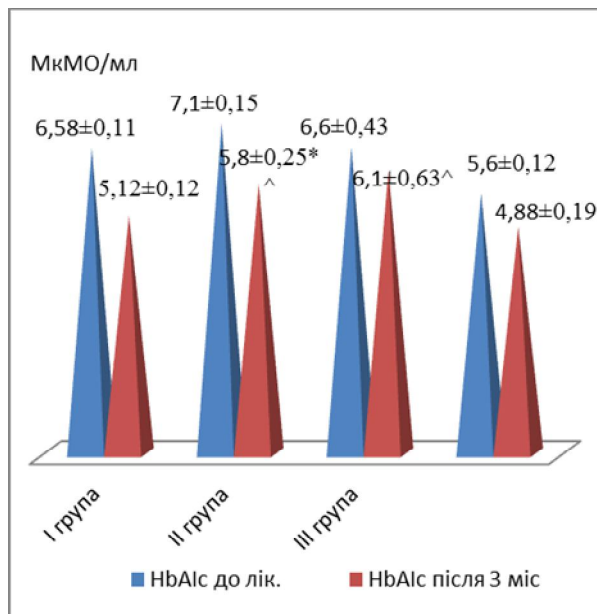
Призначення цукрознижуючої терапії позитивно вплинула на прогностично значу-

щий показник HbA1c. (рис 4.) Даний показник знизився в середньому на 16,01%: з  $6,58 \pm 0,11\%$  на  $5,12 \pm 0,12\%$  – у I групі; з  $7,1 \pm 0,15\%$  на  $5,8 \pm 0,25\%$  – у II групі ( $p < 0,05$ ). У III групі також була тенденція до зниження даного показника з  $6,6 \pm 0,43\%$  до  $6,1 \pm 0,63\%$ .



**Рис 3. Показники ППГ у пацієнтів із параноїдною шизофренією до лікування та після 3-ох місячної корекції метформіном**

**Примітки:** 1. \* – ( $p < 0,05$ ) дані достовірні відносно показників до та після лікування. 2. ^ – ( $p < 0,05$ ) дані достовірні відносно показників у пацієнтів контрольної групи



**Рис 4. Динаміка глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів із параноїдною шизофренією до лікування та після 3-ох місячної корекції метформіном**

**Примітки:** 1. \* – ( $p < 0,05$ ) дані достовірні відносно показників до та після лікування. 2. ^ – ( $p < 0,05$ ) дані достовірні відносно показників у пацієнтів контрольної групи

Не менш важливим у діагностичному значенні є показник ІРІ. Згідно із науковими даними цей показник використовується для оцінки ступеня ІР та функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози. У нашому випадку ІРІ знизився в середньому на 26,96%: досягнувши достовірного зниження у порівнянні із вихідним  $25,56 \pm 0,70$  МкМО/мл до  $13,40 \pm 0,35$  МкМО/мл у пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ); із  $28,85 \pm 1,50$  МкМО/мл до  $15,64 \pm 0,33$  МкМО/мл – II групи ( $p < 0,05$ ); із  $26,49 \pm 0,69$  МкМО/мл до  $14,56 \pm 0,46$  МкМО/мл – III групи. Значення індексу НОМА- ІР, що характеризує ІР, знизилася в середньому на 49,46 %: з  $7,96 \pm 0,75$  до  $3,52 \pm 0,55$  у групі пацієнтів, що приймали галоперидол ( $p < 0,05$ ); з  $10,82 \pm 0,47$  до  $5,97 \pm 0,5$  – рисперидон ( $p < 0,05$ ); з  $7,95 \pm 0,98$  до  $4,15 \pm 0,98$  – кветирон ( $p < 0,05$ ). Ще один, не менш важливий, індекс ІР – Саго. Під впливом коригуючої терапії метформіном даний показник збільшився у всіх трьох групах: у I групі на 74,04% досягнувши позначки  $0,47 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ); у II групі на 31,03% та становив  $0,38 \pm 0,03$ . У III групі індекс Саго вірогідно зріс на 72% досягнувши середнього значення  $0,43 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено, що в усіх групах обстежених пацієнтів виявлено позитивну динаміку вуглеводного обміну під впливом метформіну. Достовірно вищим лікувальний вплив терапії порушень вуглеводного обміну метформіном виявився у пацієнтів, які отримували останню у комбінації із галоперидолом. Комбінація метформіну із рисперидоном і кветіапіном показала дещо нижчий клінічний ефект. Отриманий власний клінічний досвід дає підстави рекомендувати метформіну гідрохлорид в якості середника для корекції порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із параноїдною формою шизофренії у процесі лікування даної категорії хворих нейролептиками.

#### Література:

1. Горобец Л.Н. Нейроендокринные дисфункции (НЭД) у больных с расстройствами шизофренического спектра: взгляд практических врачей на проблему. / Горобец Л.Н. В книге: Научное наследие профессора Б.А. Лебедева. Научно-практическая конференция, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Лебедева. 2015. С. 72-73.
2. Винник М.І. Критерії прогнозування розвитку метаболічного синдрому у хворих на параноїдну шизофренію у процесі терапії нейролептиками: інформаційний лист.–Вип.9 з проблеми "Психіатрія. Медична психологія" / М.І.

- Винник, І.Р. Ромаш– К. Укрмедпатентінформ, 2015.–4 с.
3. Любов Е. Б. Социально-экономическое бремя шизофрении / Е.Б. Любов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 12 (2). – С. 8-10.
4. Горобец Л.Н. Роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости антипсихотической терапии у больных с расстройствами шизофренического спектра (эндокринологические аспекты). / Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, М.А. Царенко // Современная терапия психических расстройств. 2015. № 3. С. 14-20.
5. Незнанов Н.Г. Шизофрения – фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома. Результаты исследования с использованием метода подбора пар / Н.Г. Незнанов, И.А. Мартынихин, Д.А.Танянский // Медицинский академический журнал. – 2013. – Том 13.– № 3. – С. 90-96.
6. Марута Н.А. Клинико-психопатологическая структура коморбидной психической патологии у больных шизофренией / Н.А. Марута, С.А. Ярославцев, Е.С. Череднякова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – № 3 (21). – С. 68-78.
7. Сінайко В.М. Метаболічний синдром у хворих на шизофренію: постановка проблеми та підходи до корекції / В.М. Сінайко, Л.Д. Коровіна, О.В. Земляніцина // Архів психіатрії. – 2012. – №3(70). – С. 13–17.
8. Царенко М.А. Распространенность метаболических нарушений и СД 2 типа у больных с расстройствами шизофренического спектра при длительной антипсихотической терапии с учетом гендерного фактора. / М.А. Царенко, Л.Н. Горобец //Архивъ внутренней медицины.– 2016.– № S1.– С. 55-56.
9. Hoeve M. Comorbid internalizing and disruptive behavior disorder in adolescents:offending, trauma and clinical characteristics. / M. Hoeve, L.S. Reynolds, G.A. Wasserman // Criminal Justice and Behavior. 2015. Vol. 42. № 8. P. 840-855.
10. Leucht S.,Tardy M., Komossa K. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia / S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. 16, N 5. – P. 1008–1016.
11. Murthy P. Treatment of dual diagnosis disorders / P. Murthy, P. Chand // Curr. Opin. Psychiatry. 2012. Vol. 25 (3). P.194–200.
12. Наказ МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012. «Про затвердження та впровадження

медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2 типу».

УДК 616.895.87:05.32-07-085.214.

## **КОРРЕКЦИЯ МЕТФОРМИНОМ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ДЛИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ**

Ромаш И.Р., Винник М.И.

*ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, г. Ивано-Франковск. Украина, romash\_ira@ukr.net*

**Резюме.** Нашей целью было исследовать ранние клинико-параклинические критерии нарушения углеводного обмена и развития сопутствующего метаболического синдрома у пациентов с параноидной шизофренией длительно принимающих нейролептики и провести коррекцию установленных нами изменений с помощью метформина гидрохлорида. В результате проведенных нами исследований у 52% всех обследованных, обнаружили нарушения углеводного обмена и назначили корректирующую терапию медицинским препаратом из группы бигуанидов - метформин гидрохлорид в дозе от 500 до 1000 мг / сут. В результате проведенных исследований мы установили, что во всех группах обследованных пациентов выявлено положительную динамику углеводного обмена под влиянием данного препарата. Лечебное воздействие терапии нарушений углеводного обмена метформином оказалось достоверно выше у пациентов получавших его в сочетании с галоперидолом. При комбинации метформина с риспериδοном и кветиапином клинический эффект был менее выраженным.. Полученный собственный клинический опыт дает основания рекомендовать метформина гидрохлорид в качестве средства для коррекции нарушения углеводного обмена у пациентов с параноидной формой шизофрении в процессе лечения нейролептиками данной категории больных.

**Ключевые слова:** углеводный обмен, параноидная шизофрения, атипичные нейролептики, метформин.

UDC 616.895.87:05.32-07-085.214.

## **CORRECTION OF CARBOHYDRATE DISORDERS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA, RECEIVING LONG-TERM THERAPY WITH NEUROLEPTICS BY METFORMIN HYDROCHLORIDE**

I.R. Romash, M.I. Vynnyk

*SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Ivano-Frankivsk. Ukraine, romash\_ira@ukr.net*

**Abstract.** Our goal was to investigate the early clinical and paraclinical criteria for the incidence of carbohydrate metabolism and the development of concomitant metabolic syndrome in patients with paranoid schizophrenia, who receive long-term antipsychotics therapy and corrected these changes with metformin hydrochloride. As a result of our study, in 52% of all subjects, found a violation of carbohydrate metabolism and appointed corrective therapy with metformin hydrochloride in a dose from 500 to 1000 mg/day. As a result of our research, we found out that in all groups of examined patients a positive dynamics of carbohydrate metabolism under the influence of this drug was found. The significantly higher therapeutic effect of metformin has been shown in patients receiving the latter in combination with haloperidol. The combination of metformin with risperidone and quetiapine showed a slightly lower clinical effect. The obtained own clinical experience gives grounds to recommend metformin hydrochloride as a means of correction of the carbohydrate metabolism disorder in patients with paranoid form of schizophrenia in the process of treating this category of patients with neuroleptics.

**Key words:** carbohydrate metabolism, paranoid schizophrenia, atypical neuroleptics, metformin.

Стаття надійшла до редакції 25.09.2017 р.