

Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией

С.Н. Мосолов, П.В. Рывкин, О.В. Сердитов,
М.Я. Ладыженский, А.В. Потапов

Московский НИИ психиатрии Росздрава

ВВЕДЕНИЕ

Общий уровень заболеваемости соматическими расстройствами у больных шизофренией, как известно, выше, чем в целом в популяции. Большинство больных шизофренией умирает от типичных для общей популяции соматических заболеваний (сердечно-сосудистые болезни, заболевания дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой систем). Высокая распространённость ожирения, курения и употребления алкоголя у больных шизофренией способствует тому, что продолжительность жизни в этой группе на 20 % меньше, чем в популяции (Dixon L. и соавт, 1999). Коморбидными с шизофренией считаются дислипидемия, рак, сахарный диабет (СД) 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией в сравнении с общей популяцией (Van Gaal L.F., (2006):

- ожирение (42 % ИМТ > 27 vs. 27 %);
- нарушения липидного обмена (> 5 раз);
- диабет (10–15 % > 1,5–2 раза);
- гипертензия (20 % > 2 раза);
- метаболический синдром (> 50 % vs. 25 %);
- недостаток физической активности;
- курение (75 % vs. 25 %);
- снижение критики к состоянию;
- доступ к медицинской помощи;
- получение медицинской помощи;
- комплаентность;
- экономические возможности.

Смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией стоит на первом месте и встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Наличие соматических заболеваний значительно осложняет проведение адекватной психофармакотерапии.

Другим препятствием для эффективного и длительного применения нейролептиков является развитие побочных симптомов, которые ухудшают клинический исход и в большом проценте случаев приводят к нарушению режима приёма терапии. В течение многих лет основное внимание как исследователей, так и практических врачей было сфокусировано на экстрапирамидных побочных симптомах антипсихотиков. Дистония, паркинсонизм, акатизия, поздняя дискинезия и другие экстрапирамидные побочные симптомы (ЭПС) встречаются у 50–70 % пациентов, принимающих классические нейролептики (Kane J.M., 1996). Введение в клиническую практику атипичных антипсихотиков связано с низкой частотой развития ЭПС при их использовании. Однако антипсихотики как типичные, так и атипичные, могут вызывать и дру-

гие побочные симптомы, некоторые из которых существенно снижают качество жизни больных. В частности, некоторые атипичные антипсихотики при меньшей выраженности ЭПС, чаще способствуют развитию таких побочных симптомов как седация, ортостатическая гипотензия, нарушение сердечного ритма и увеличение массы тела. Отказ от лечения вследствие увеличения массы тела является основной причиной рецидива и повторных госпитализаций (Weiden P.J. и соавт., 2004).

В результате всё более широкого распространения нового поколения антипсихотиков увеличение массы тела при длительной терапии становится преобладающим побочным эффектом. Однако часто увеличение массы тела игнорируется практически всеми врачами, так как по сравнению с другими побочными симптомами традиционных нейролептиков кажется неспецифическим и «нормальным». Основанием для такого подхода служит широкая распространённость ожирения в общей популяции. Например, в США каждый второй взрослый (это 97 млн. человек!) страдает избыточной массой тела или ожирением (Yanovski J.A., Yanovski S.Z., 1999). Хорошо известно, что избыточная масса тела существенно повышает риск заболеваемости по следующим категориям: гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа, сердечно-сосудистые болезни, инсульт, желчекаменная болезнь, остеоартриты, ночное апноэ и респираторные болезни, а также рак эндометрия, молочной железы, простаты и толстого кишечника. В частности, риск развития СД 2 типа при ожирении повышается на 60 %. Повышенная масса тела связана также с общей заболеваемостью и может способствовать определенной стигматизации и дискриминации человека в обществе. Ожирение и избыточная масса тела считаются мультифакторными заболеваниями, связанными с влиянием окружающей среды, наследственностью, психологическими и физиологическими факторами.

Для сравнительной оценки массы тела в настоящее время часто используется так называемый индекс массы тела (body mass index – BMI). Формула расчёта достаточно проста, что позволяет применять его в широкой клинической практике. Масса тела в килограммах делится на рост в метрах в квадрате. По данным ВОЗ избыточная масса считается при BMI ≥ 25 кг/м², а при BMI ≥ 30 кг/м² диагностируется ожирение. Уровень смертности при развитии ожирения резко возрастает (Allison D.B. и соавт., 1999; Willett W.C. и соавт., 1999), особенно при избыточном висцеральном (абдоминальном) жире (Durazo-Arvizu R.A. и соавт., 1998). Абдоминальный тип ожирения, который определяется по увеличению объёма талии и сопровождается повышением уровня триглицеридов в крови, в настоящее время является основным критерием метаболического синдрома (МС). Современные критерии метаболического синдрома (NCEP, 2002; Международная диабетическая федерация, 2005:

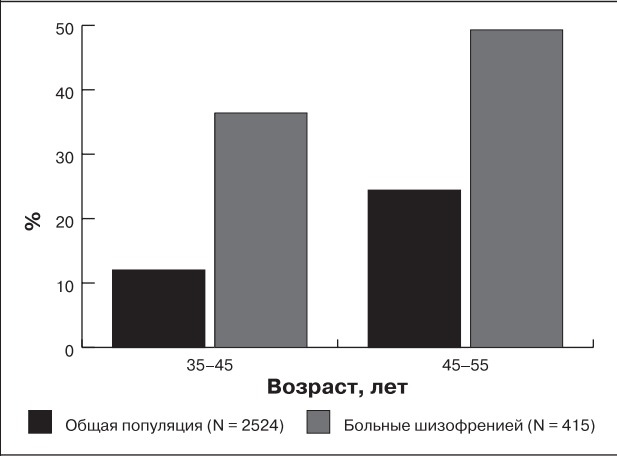
- увеличение объёма талии (> 102 см у мужчин и > 88 см у женщин).

Плюс два или более критериев из следующих:

- триглицериды > 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л;
- холестерин высокой плотности (ХВП) (< 40 мг/дл или 1,0 ммоль/л у мужчин и < 50 мг/дл или 1,2 ммоль/л у женщин);
- артериальное давление (систолическое < 130 мм рт. ст., диастолическое < 85 мм рт. ст.);
- сахар крови натощак (100 мг/дл или 6,5 ммоль/л).

Все антипсихотики могут вызывать увеличение массы тела в той или иной степени. Под фармакогенным увеличением массы тела принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более 5–7 % в период его приме-

Рис. 1. Распространённость метаболического синдрома у больных шизофренией (De Hert M. и соавт., 2006)



нения, приводящий к отказу от режима приёма терапии и/или различным медицинским проблемам. Европейская федерация ассоциаций семей, имеющих психически больных родственников (European Federation of Associations of Families of Mental Ill People – EUFAMI) проводила исследование по оценке пациентами проводимой им антипсихотической терапии (EUFAMI, 2001). Всего был опрошен 441 пациент из Великобритании, Италии, Испании и Германии. 91 % респондентов сообщили о наличии побочных явлений, которые мешают им в обычной жизни, 60 % из этих пациентов страдали от увеличения массы тела. Из этих 60 % больше половины (54 %) считали увеличение массы тела наиболее трудным для коррекции побочным явлением.

Помимо увеличения массы тела, приём антипсихотиков может вызывать развитие и других нарушений, входящих в структуру МС. Кроме ожирения, к ним относятся резистентность к инсулину и дислипидемия. Современные критерии МС приведены в МС у больных шизофренией встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции (рис. 1). Сравнение частоты фоновых проявлений метаболического синдрома у 1460 больных шизофренией в исследовании CATIE со стандартизированной по возрасту, полу и этнической принадлежности выборки населения США показало существенные различия по всем параметрам (табл. 1). Схожесть коморбидных заболеваний и проявлений МС до настоящего времени является предметом обсуждения. Однако работы последнего времени всё чаще обнаруживают причинно-следственную связь между применением атипичных антипсихотиков и МС. Настоящий обзор посвящён анализу различных сторон данной проблемы.

УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Повышение массы тела, связанное с применением классических нейролептиков, было описано вскоре после их появления в клинической практи-

ке (Planansky K., Heilizer F., 1959; Klett C., Caffey E., 1960). При этом увеличение массы тела не зависело от лекарственной формы препарата и наблюдалось как при использовании таблетированных, так и пролонгированных форм нейролептиков (Johnson D.A., Breen M., 1979; Ganguli R., 1999). Проблема, однако, не привлекала пристального внимания исследователей, т. к. была скрыта фасадом большого числа других, более очевидных побочных эффектов, прежде всего в неврологической сфере. Новый интерес к проблеме был связан с появлением клозапина (лепонекс, азалептин) и других атипичных антипсихотиков. Allison D.B. и соавт. (1999) провели мета-анализ 81 исследований по оценке влияния классических (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, молиндон, тиоридазин) и атипичных антипсихотиков (клозапин, оланзапин, рисперидон, ziprasidon) на массу тела (рис. 2). Анализ проводился через 10 недель терапии. Приём практически всех нейролептиков сопровождался повышением массы тела. Среднее увеличение массы тела при применении атипичных антипсихотиков было выше, чем у классических нейролептиков. Атипичные антипсихотики в значительной степени различались между собой по возможности вызывать повышение массы тела. Наиболее выраженная прибавка массы тела отмечалась при применении клозапина и оланзапина.

Многие исследователи сообщали об увеличении массы тела при лечении клозапином (Lamberti J.S. и соавт., 1992; Leadbetter R. и соавт., 1992; Umbricht D.S. и соавт., 1994; Bustillo J.R. и соавт., 1996; Bai Y.M. и соавт., 1999). В двух исследованиях была обнаружена корреляция между увеличением массы тела и клиническим эффектом (Lamberti J.S. и соавт., 1992; Leadbetter R. и соавт., 1992). Другим авторам не удалось выявить различий по частоте данного побочного симптома между группой респондеров и нон-респондеров (Umbricht D.S.

Рис. 2. Изменение массы тела при применении различных антипсихотиков по сравнению с плацебо в течение 10 недель (мета-анализ) (Allison D.B. и соавт., 1999)

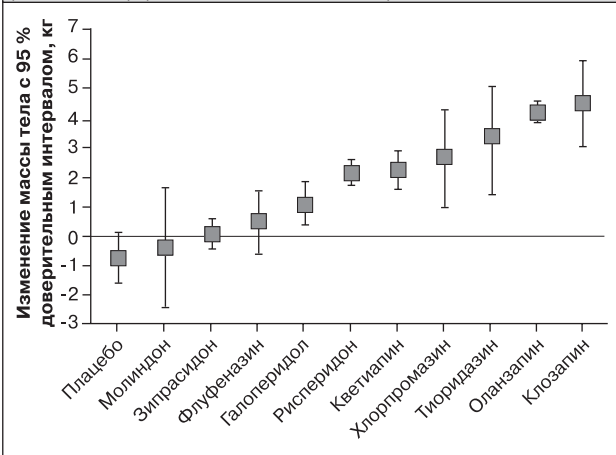


Таблица 1. Частота проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией в исследовании CATIE (McEvoy J.P. et al., 2005)						
Критерии IDF	Мужчины			Женщины		
	CATIE N = 509	NHANES N = 509	P	CATIE N = 180	NHANES N = 180	P
Метаболический синдром	36,0 %	19,7 %	0,0001	51,6 %	25,1 %	0,0001
Объём талии	35,5 %	24,8 %	0,0001	76,3 %	57,0 %	0,0001
Триглицериды	50,7 %	32,1 %	0,0001	42,3 %	19,6 %	0,0001
ХВП	48,9 %	31,9 %	0,0001	63,3 %	36,3 %	0,0001
АД	47,2 %	31,1 %	0,0001	46,9 %	26,8 %	0,0001
Сахар	14,1 %	14,2 %	0,9635	21,7 %	11,2 %	0,0075

CATIE – Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (Клиническая эффективность антипсихотической терапии NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Стандартизованная выборка здоровой популяции США)

и соавт., 1994), более чем у 10 % больных в этом ретроспективном анализе в течение года терапии прибавка массы тела составила более 60 %. В исследовании Hammer M. с соавт. (1995) у 37,5 % больных набор массы тела в течение первых 12 недель терапии клозапином превышал 10 % по отношению к фоновым показателям. Максимальная прибавка массы тела на клозапине составила 9,2 кг, а при применении галоперидола – 40 кг. В нескольких работах было показано, что увеличение массы тела при длительном лечении клозапином происходит постоянно, во всяком случае в течение первого года терапии (Eaton W.W. и соавт., 1992; Umricht D.S.G. и соавт., 1994; Wirshing D.A. и соавт., 1999). В 5-летнем натуралистическом исследовании Henderson D.C. и соавт. (2000) с 6-месячным интервалом измеряли массу тела и лабораторные показатели у 82 амбулаторных больных шизофренией и шизоаффективным психозом, получавших клозапин. В процессе лечения статистически значимое нарастание массы тела продолжалось до 46-го месяца терапии. При этом увеличение массы тела коррелировало с увеличением в плазме крови уровня холестерина и триглицеридов. В другом исследовании у 93 терапевтически резистентных больных шизофренией измеряли массу тела ежемесячно на протяжении 4 месяцев приёма клозапина (Hong C.J. и соавт., 2001). Среднее увеличение массы тела равнялось 2,4 кг. Однако индивидуальные изменения массы тела находились в диапазоне от -17,5 кг до +12,9 кг. Таким образом, пациенты с более низким начальным индексом массы тела (BMI) демонстрировали большее увеличение массы тела к концу исследования.

Появление других атипичных антипсихотиков продемонстрировало, что увеличение массы тела как побочный симптом присущ почти всему классу новых препаратов.

По сравнению с традиционными нейролептиками (галоперидол, перфеназин) рисперидон вызывал увеличение массы тела в 2 раза чаще (Clause A. и соавт., 1992; Nouyberg O.J. и соавт., 1993; Emsley R.A., 1999). В большом сравнительном исследовании различных дозировок препарата, включавшем 1362 пациента, рисперидон по сравнению с галоперидолом значительно больше повышал массу тела больных при использовании всех дозировок (4, 8 и 12 мг) (Peuskens J., 1995). Мета-анализ 11 ранних двойных слепых исследований показал, что в среднем за 8–12 недель терапии рисперидоном увеличение массы тела составляет 2–3 кг (Song F., 1997). Ретроспективная оценка 39 взрослых пациентов с психической задержкой, которые принимали рисперидон в реабилитационном центре, показала, что у 37 из 39 пациентов отмечалось увеличение массы тела, в среднем на 8,3 кг за 2 года терапии (Cohen S. и соавт., 2001). В другой работе сравнивались две группы подростков. Одна группа из 37 больных в течение 6 месяцев принимала в стационаре рисперидон, а другая из 33 пациентов – классические нейролептики (Martin A. и соавт., 2000). К концу исследования в группе рисперидона наблюдалось большее увеличение массы тела ($p < 0,001$). При этом статистической значимости увеличение массы тела достигало уже в течение первых 2 месяцев лечения. В среднем масса тела повышалась на 1,2 кг в месяц. Клинически значимое увеличение массы тела (т. е. более 7 % от начальной массы) отмечалось у 78 % пациентов в группе рисперидона и у 24 % в контрольной группе. Доза рисперидона и сопутствующая терапия не были статистически связаны с риском увеличения массы тела.

Изучение другого атипичного антипсихотика – оланзапина также подтвердило частое повышение

массы тела в процессе лечения. При анализе ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выяснилось, что оланзапин значительно чаще вызывает прибавку массы тела, чем галоперидол или плацебо (Beasley C.M. и соавт., 1996). Уже через 6 недель терапии среднее увеличение массы тела на оланзапине составило 4,1 кг по сравнению с 2,3 кг в группе галоперидола (Tollefson G.D. и соавт., 1997). Эти результаты были получены при обобщении данных нескольких двойных слепых исследований, насчитывающих 1996 пациентов. В небольшом исследовании Gupta и соавт. (1999) средний набор массы тела через 7 месяцев терапии оланзапином составил 10 кг. В двойном слепом сравнительном исследовании оланзапин повышал массу тела в 2 раза больше, чем рисперидон (Conley R.R., Mahmoud R.A., 2001). При этом набор массы тела не зависит от применяемой дозы и сохраняется в течение всего периода применения оланзапина (Beasley C.M. и соавт., 1997; Wirshing D.A., 2004). В некоторых исследованиях показано, что набор массы тела при приёме препарата продолжается до 30 недель терапии и возможно далее, в то время как при приёме рисперидона через 8 недель масса тела обычно стабилизируется (Wirshing R.A. и соавт., 1999). В проспективном натуралистическом исследовании сравнивали 2 967 амбулаторных больных, принимавших оланзапин, и 821 больных, принимавших другие антипсихотики (Gomez J.C. и соавт., 2000). Сонливость и увеличение массы тела статистически значимо чаще встречались в группе оланзапина, чем в контрольной группе. В другой работе 573 пациента принимали оланзапин в течение 39 недель и более, в то время как 103 пациента принимали галоперидол (Kinon B.J. и соавт., 2001). В группе оланзапина отмечалось значимо большее увеличение массы тела (в среднем на 6,26 кг), чем в группе галоперидола (в среднем на 0,69 кг) после 1,15 года лечения. При этом у пациентов с избыточной массой тела в начале терапии наблюдалась меньшая прибавка массы тела. Отсутствовала корреляция между дозой препарата и увеличением массы. В двойном слепом исследовании оланзапина при мании 150 больных с диагнозом биполярное расстройство рандомизированно получали оланзапин от 5 до 20 мг/сутки ($n = 55$) или плацебо ($n = 60$) в течение 4 недель (Tohen M. и соавт., 2000). В группе оланзапина отмечалось значимо большее увеличение массы тела, чем в группе плацебо ($2,1 \pm 2,8$ кг и $0,45 \pm 2,3$ кг соответственно). В 3-месячном открытом исследовании оланзапина в дозе 5 мг/сутки у 23 больных с обсессивно-компульсивным расстройством, резистентном к серотонинергическим антидепрессантам, наиболее частыми побочными симптомами были увеличение массы тела и седация (Bogetto F. и соавт., 2000).

Значительно реже повышается масса тела при применении ещё одного атипичного антипсихотика кветиапина. Хотя в первичном мета-анализе Allison D.B. и соавт. (1999) кветиапин отсутствовал, данные многочисленных двойных слепых исследований по среднему набору массы тела в течение 10 недель терапии позволяют поместить этот препарат в этой шкале рядом с рисперидоном (см. рис. 2) (Borison R.L. и соавт., 1996; Arvanitis L.A., Miller B.G., 1997; Small Y.G. и соавт., 1997). Так, в 6-недельном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 109 больных шизофренией при применении кветиапина увеличение массы тела более 7 % от изначального отмечалось у 25 % пациентов по сравнению с 1 % в группе плацебо, соответственно средняя прибавка массы тела к концу курса терапии составила 5,5 кг и 0,5 кг (Borison R.L. и соавт., 1996). Среднее увеличение массы

тела в исследовании Arvanitis L.A., Miller B.G. (1997), включавшем 360 больных, для дозы 75 мг было 0,9 кг, для дозы 150 мг – 2,9 кг, 300 мг – 2,0 кг, 600 мг – 2,6 кг, 750 мг – 2,3 кг, по сравнению с 0,3 кг в группе галоперидола (12 мг/сут) и снижением массы тела на 0,8 кг в группе плацебо. В исследовании Small J.G. и соавт. (1997) увеличение массы тела более 7 % при дозе кветиапина 750 мг/сут наблюдалось у 25 % больных, а при дозе 250 мг/сут – у 16 % и в 5 % случаев – при применении плацебо. Длительные исследования показывают, что у большинства больных при лечении кветиапином набор массы тела прекращается после 8 недель терапии, и среднее увеличение массы тела через год составляет около 2 кг (Rak I.W. и соавт., 2000; Brecher M. и соавт., 2000; Jones A.M. и соавт. 2000).

Контролируемые исследования зипрасидона показали, что препарат связан с минимальным набором массы тела у большинства пациентов. В регистрационных исследованиях увеличение массы тела более 7 % отмечалось у 9 % больных, а среднее увеличение массы тела при дозе 80 мг/сут составило около 1 кг через 6 недель терапии (Kesk P. и соавт., 1998; Daniel D.G. и соавт., 1999). В длительных исследованиях через год терапии при использовании любых дозировок зипрасидона происходило снижение массы тела в среднем на 3 кг (Arato M. и соавт., 2002; Daniel D.G., 2003).

Другим препаратом, практически не влияющим на массу тела больных, является арипипразол. По данным краткосрочных регистрационных исследований, включавших около 500 больных, только 8 % пациентов увеличили массу тела более 7 % от исходного, а среднее увеличение массы тела при применении всех дозировок составило 0,71 кг и значимо не отличалось от группы галоперидола (Marder S. и соавт., 2003). В длительных исследованиях арипипразол приводил к некоторому снижению массы тела (Pigott T.A. и соавт., 2003; Kasper S. и соавт., 2003). В прямых сравнительных исследованиях с оланзапином препарат вызывал клинически значимое повышение массы тела (более 7 %) в 4 раза реже (Cornblatt B. и соавт., 2002; McQuade R.D. и соавт., 2004). Более того, при переводе на арипипразол с других антипсихотиков (оланзапин, рисперидон, галоперидол и тиоризадин) больные теряли в массе тела (Casey D.E. и соавт., 2003).

Для более точного представления о сравнительной степени увеличения массы тела при лечении различными атипичными антипсихотиками проводились прямые сравнительные исследования. В двойном слепом исследовании 377 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством рандомизированно на протяжении 8 недель назначался рисперидон (2–6 мг) или оланзапин (5–20 мг) (Conley R.R., Mahmoud R., 2001). Значимое увеличение массы тела (более 7 % от начальной) было обнаружено у 27 % больных в группе оланзапина и у 12 % в группе рисперидона. В другом ретроспективном исследовании сравнивались две группы по 50 пациентов, принимавших оланзапин или рисперидон (Ganguli R. и соавт., 2001). Через 4 месяца в группе оланзапина отмечалось статистически значимое увеличение массы тела ($p < 0,001$). Среднее увеличение массы тела в группе оланзапина составило 2 кг, в то время как в группе рисперидона изменения массы тела не отмечалось. В ретроспективном исследовании 50 пациентов с биполярным расстройством 1 типа сравнивали рисперидон, оланзапин и клозапин (Guille C. и соавт., 2000). Оланзапин и клозапин показали значимо большее увеличение массы тела по сравнению с рисперидоном. В другой работе оланзапин вызывал большее увеличение массы тела, чем рисперидон, как у взрослых ($3,3 \pm 0,4$ кг), так и у пожилых ($1,4 \pm 0,5$ кг) по сравнению с рисперидоном ($1,6 \pm 0,3$ и $0,6 \pm 0,2$ кг соответственно) (Gharabawi M.G. и соавт., 2002). При ретроспективном изучении больных моложе 60 лет, принимавших оланзапин или рисперидон в течение года, в группе оланзапина ($n = 37$) индекс массы тела (BMI) увеличился на $2,55 \text{ кг/м}^2$, масса тела – на 7,9 кг ($p \leq 0,001$). Также отмечалось повышение триглицеридов ($p = 0,002$), холестерина ($p \leq 0,001$) и глюкозы ($p = 0,009$). В группе рисперидона ($n = 39$) отмечалось увеличение BMI на $1,55 \text{ кг/м}^2$ и массы тела на 4,9 кг ($p \leq 0,001$), а также триглицеридов ($p = 0,047$). Разница между группами не была статистически значима. Применение солей лития или вальпроатов коррелировало с большим увеличением массы тела в обеих группах ($p = 0,015$ для рисперидона и $p \leq 0,001$ для оланзапина) (Meyer J.M., 2002). При сравнении 97 амбулаторных подростков, из которых 75 получали рисперидон, 25 кветиапин и 16 оланзапин, значимым считалось увеличение массы тела на 4,5 кг и больше (Grcevich S. et al., 2000). Средняя продолжительность лечения составила 408,3 дня для рисперидона (средняя доза – 2,6 мг), 170,6 дней для оланзапина (средняя доза 13,3 мг) и 119,8 дней для кветиапина (средняя доза 210,3 мг). Через 3 месяца лечения значимое увеличение массы тела наблюдалось в группе рисперидона у 34 % больных, в группе оланзапина – у 71 % и в группе кветиапина – у 15 % пациентов. Среднее увеличение массы тела составило 3,9 кг для рисперидона, 6,6 кг для оланзапина и 3,3 кг для кветиапина соответственно.

Анализ влияния на массу тела атипичных и классических антипсихотиков по сравнению с пациентами, не принимавшими нейролептиков, провели Simpson M.M. и соавт. (2001). Применение атипичных антипсихотиков (оланзапина, клозапина и рисперидона) ($n = 130$) вызывало статистически значимое увеличение массы тела по сравнению с группой, не принимавшей антипсихотики ($n = 65$) ($p = 0,031$). Отсутствовала статистическая разница увеличения массы тела между группой типичных (хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, пимозид, трифлуоперазин) ($n = 51$) и атипичных антипсихотиков, а также между группой, не принимавшей нейролептиков, и группой, принимавшей типичные антипсихотики. В группе оланзапина ($n = 45$) отмечалось статистически более выраженное увеличение массы тела по сравнению с клозапином ($n = 47$) и рисперидоном ($n = 36$) ($p = 0,001$). Отсутствовала разница увеличения массы тела между больными без ожирения ($\text{BMI} \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$) и больными с ожирением ($\text{BMI} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Большая длительность болезни коррелировала с меньшим увеличением массы тела ($p = 0,009$). Больные с диагнозом шизоаффективного расстройства показали меньшее увеличение массы тела по сравнению с больными шизофренией ($p = 0,042$).

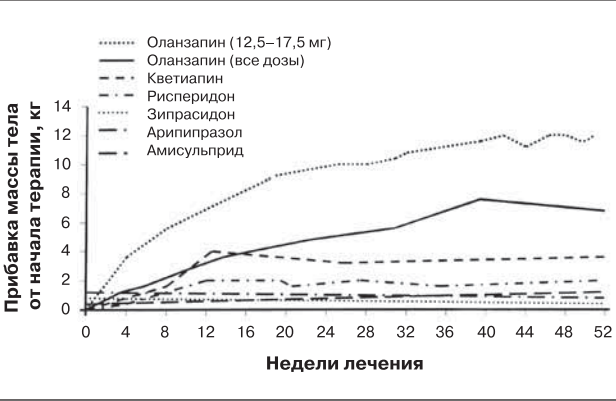
Czobor P. и соавт. (2002) при сравнении клозапина, оланзапина, рисперидона и галоперидола получили относительное увеличение массы тела в группе клозапина – 6,3 % ($4,2 \pm 4,7$ кг), в группе оланзапина – 7,1 % ($5,4 \pm 4,6$ кг), в группе рисперидона – 2,8 % ($2,3 \pm 2,8$ кг) и в группе галоперидола – 0,3 % ($0,2 \pm 0,2$ кг) после 14 недель лечения. Статистически значимым было увеличение индекса массы тела в группах клозапина и оланзапина по сравнению с галоперидолом. Значимая корреляция отмечалась между увеличением массы тела и клиническим эффектом (в целом по PANSS и по всем трём подшкалам) для оланзапина ($p < 0,0003$) и (в целом по PANSS и по шкале общей психопатологии) для клозапина ($p < 0,02$), но не для рисперидона и галоперидола.

Среднее увеличение массы тела при лечении различными атипичными антипсихотиками проводились прямые сравнительные исследования. В двойном слепом исследовании 377 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством рандомизированно на протяжении 8 недель назначался рисперидон (2–6 мг) или оланзапин (5–20 мг) (Conley R.R., Mahmoud R., 2001). Значимое увеличение массы тела (более 7 % от начальной) было обнаружено у 27 % больных в группе оланзапина и у 12 % в группе рисперидона. В другом ретроспективном исследовании сравнивались две группы по 50 пациентов, принимавших оланзапин или рисперидон (Ganguli R. и соавт., 2001). Через 4 месяца в группе оланзапина отмечалось статистически значимое увеличение массы тела ($p < 0,001$). Среднее увеличение массы тела в группе оланзапина составило 2 кг, в то время как в группе рисперидона изменения массы тела не отмечалось. В ретроспективном исследовании 50 пациентов с биполярным расстройством 1 типа сравнивали рисперидон, оланзапин и клозапин (Guille C. и соавт., 2000). Оланзапин и клозапин показали значимо большее увеличение массы тела по сравнению с рисперидоном. В другой работе оланзапин вызывал большее увеличение массы тела, чем рисперидон, как у взрослых ($3,3 \pm 0,4$ кг), так и у пожилых ($1,4 \pm 0,5$ кг) по сравнению с рисперидоном ($1,6 \pm 0,3$ и $0,6 \pm 0,2$ кг соответственно) (Gharabawi M.G. и соавт., 2002). При ретроспективном изучении больных моложе 60 лет, принимавших оланзапин или рисперидон в течение года, в группе оланзапина ($n = 37$) индекс массы тела (BMI) увеличился на $2,55 \text{ кг/м}^2$, масса тела – на 7,9 кг ($p \leq 0,001$). Также отмечалось повышение триглицеридов ($p = 0,002$), холестерина ($p \leq 0,001$) и глюкозы ($p = 0,009$). В группе рисперидона ($n = 39$) отмечалось увеличение BMI на $1,55 \text{ кг/м}^2$ и массы тела на 4,9 кг ($p \leq 0,001$), а также триглицеридов ($p = 0,047$). Разница между группами не была статистически значима. Применение солей лития или вальпроатов коррелировало с большим увеличением массы тела в обеих группах ($p = 0,015$ для рисперидона и $p \leq 0,001$ для оланзапина) (Meyer J.M., 2002). При сравнении 97 амбулаторных подростков, из которых 75 получали рисперидон, 25 кветиапин и 16 оланзапин, значимым считалось увеличение массы тела на 4,5 кг и больше (Grcevich S. et al., 2000). Средняя продолжительность лечения составила 408,3 дня для рисперидона (средняя доза – 2,6 мг), 170,6 дней для оланзапина (средняя доза 13,3 мг) и 119,8 дней для кветиапина (средняя доза 210,3 мг). Через 3 месяца лечения значимое увеличение массы тела наблюдалось в группе рисперидона у 34 % больных, в группе оланзапина – у 71 % и в группе кветиапина – у 15 % пациентов. Среднее увеличение массы тела составило 3,9 кг для рисперидона, 6,6 кг для оланзапина и 3,3 кг для кветиапина соответственно.

Таблица 2. Повышение массы тела при применении второго поколения антипсихотиков

		Длительность	Препарат	Среднее изменение веса
Marder et al., 2003	5 плацебо-контролируемых исследований	4–6 нед.	Арипипразол	0,71 кг
Daniel et al., 1999	Плацебо контролируемое исследование	6 нед.	Зипрасидон	1,0 кг (80 мг/сут) 0,0 кг (160 мг/сут)
Borison et al., 1996	Плацебо-контролируемое исследование	6 нед.	Кветиапин	5,5 кг
Wetterling, 2001	Обзор клинических исследований (1966–2000)	6 нед.	Кветиапин	2,0 кг
Allison et al., 1999	Мета-анализ 81 исследования	10 нед.	Клозапин Оланзапин Рisperидон	4,45 кг 4,15 кг 2,1 кг
Leucht et al., 2004	11 проспективных рандомизированных исследований	10 нед.	Амисульприд	0,80 кг
McQuade et al., 2004	Рандомизированное двойное слепое исследование	26 нед.	Арипипразол Оланзапин	-1,37 кг 4,23 кг
Leucht et al., 2004	11 проспективных рандомизированных исследований	256 дней	Амисульприд	1,37 кг
Nemeroff, 1997	4 двойных слепых рандомизированных исследований	28–52 нед.	Клозапин	10,0 кг/12,0 кг
Kasper et al., 2003	2 рандомизированных, двойных слепых исследования	52 нед.	Арипипразол	1,05 кг
Csernansky et al., 2002	Двойное слепое проспективное исследование	12 мес.	Рisperидон	2,3 кг
Arato et al., 2002	Плацебо контролируемое исследование различных доз	12 мес.	Зипрасидон	-2,7 -3,2 кг
Lieberman et al., 2005	Исследование CATIE	18 мес.	Оланзапин Кветиапин Рisperидон Зипрасидон	4,26 кг 0,5 кг 0,36 кг -0,7 кг

Рис. 3. Увеличение массы тела при лечении различными атипичными антипсихотиками в течение года (Leucht S. и соавт., 2004)



ридола, т. е. у больных с наибольшим увеличением массы тела происходила и большая редукция клинических симптомов. Возраст, продолжительность болезни, доза препарата и седация при лечении не были связаны с увеличением массы тела. Низкий показатель индекса массы тела на момент начала лечения был статистически связан с увеличением массы тела в последующем. Пациенты с меньшим индексом массы тела в начале лечения более склонны к увеличению массы тела на фоне приёма антипсихотиков. Некоторые группы больных, такие как подростки, пациенты с психической задержкой или с биполярным расстройством, возможно, более чувствительны к увеличению массы тела, вызванному антипсихотиками. Возможно, что полипрагмазия также способствует увеличению массы тела у психически больных. Например, сочетанное применение солей лития или вальпроатов с атипичными антипсихотиками коррелирует с большим увеличением массы тела (Meyer J.M., 2002). Однако для подтверждения этих данных требуются дальнейшие систематические исследования.

В широкомасштабном и независимом от спонсорства фармацевтических компаний исследовании CATIE (Lieberman J.A. и соавт., 2005) среднее увеличение массы тела к окончанию терапии было максимальным в группе оланзапина (4,26 кг), причём уже через 1 месяц лечения прибавка составила 0,9 кг. Обобщающие сравнительные данные по повышению массы тела атипичными антипсихотиками в рандомизированных клиниче-

ских исследованиях с различной длительностью представлены в таблице 2 и на рисунке 3 (мета-анализ Leucht S. и соавт., 2004), из которых следует, что в наибольшей степени массу тела повышают 2 препарата – клозапин и оланзапин, в меньшей степени – рisperидон и кветиапин, а зипрасидон, арипипразол и амисульприд практически не влияют на этот показатель.

Следует отметить, что повышение массы тела часто сопровождается нарушением липидного обмена. Дислипидемия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и часто сопровождается диабетом 2 типа. Изучение частоты дислипидемии у 606 стационарных больных, принимавших атипичные антипсихотики, обнаружило её признаки у 66–68 % больных (Paton C. и соавт., 2004). Анализ публикаций с описанием отдельных наблюдений и серий случаев показал, что наиболее часто липидный обмен нарушают клозапин, оланзапин и кветиапин (Meyer J.M., Koro C.E., 2004). По данным ретроспективного анализа историй болезни 19 600 больных шизофренией в Великобритании, риск развития дислипидемии был в 3 раза выше при лечении оланзапином по сравнению с традиционными нейрореплептиками (Koro C.E. и соавт., 2002). В отношении рisperидона достоверных различий обнаружено не было. В исследовании CATIE (Lieberman J. и соавт., 2005) наибольшие изменения метаболических параметров были связаны с применением оланзапина (общий холестерин по сравнению с фоновыми показателями вырос на 0,2 ммоль/л, а триглицериды – на 0,5 ммоль/л), а наименьшее снижение показателей – с применением зипрасидона (табл. 3, рис. 4). Аналогичные данные были получены при длительном сравнительном исследовании оланзапина и арипипразола: при применении оланзапина количество липидов в крови было выше в несколько раз (Pigott T.A. и соавт., 2003).

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Многие препараты могут вызывать нарушение метаболизма глюкозы: центральные α-блокаторы, β-блокаторы, кортикостероиды, циклоспорины, фенитоин, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, содержащие норгестрел и другие лекарственные вещества (Keskiner A. и соавт., 1973; Pandit M.K., 1993). Глюкокортикостероиды вызывают не только нарушение утилизации глюкозы, но и резистентность к инсулину (O'Byrne S., Feely J., 1990).

Таблица 3. Общие данные метаболических показателей исследования CATIE (фаза 1)

	Повышение массы тела более 7 % от начального, %	Изменение среднего уровня триглицеридов, мг/дл	Изменение среднего уровня общего холестерина, мг/дл	Изменение среднего уровня гликолизированного гемоглобина, %
Оланзапин	30	+42,9	+8,5	+0,41
Перфеназин	12	+8,3	+0,5	+0,1
Кветиапин	16	+19,2	+3,5	+0,05
Рisperидон	14	-2,6	-3,0	+0,08
Зипрасидон	7	-18,1	-1,0	-0,1

Вальпроаты индуцируют развитие МС, характеризующегося ожирением, гиперинсулинемией, нарушениями метаболизма липидов, поликистозом яичников и гиперандрогенизмом у женщин, больных эпилепсией (Isojarvi J.I. и соавт., 1996).

По данным ВОЗ, на рубеже веков в мире диабетом страдало 150 млн. человек, а к 2025 году эта цифра должна удвоиться (WHO, 2002). Причём около 80 % этих людей имеют СД 2 типа, тесно связанный с развитием ожирения, масштабы нарастания которого в западной популяции приближаются к эпидемии. В общей популяции в США СД встречается у 1,2 % населения в возрасте от 18 до 44 лет и у 6,3 % – в возрасте от 45 до 64 лет (Lindenmayer J-P. и соавт., 2001), чаще у женщин, афроамериканцев, испаноговорящих и индейцев. Lawrence J.M. и соавт. (2001), проводя скрининг 2 481 больных старше 45 лет с различной психической патологией без диагноза диабета, выявили СД у 0,2 % больных. В группе больных с факторами риска (гипертензия, ожирение или наличие СД у родственников) диагноз СД был установлен у 2,8 % больных.

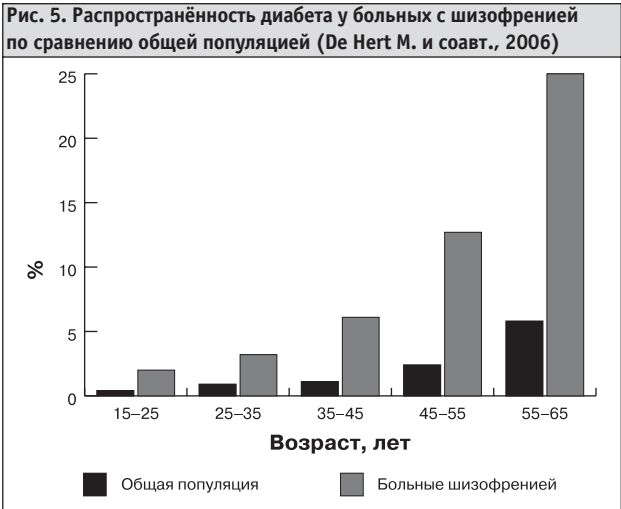
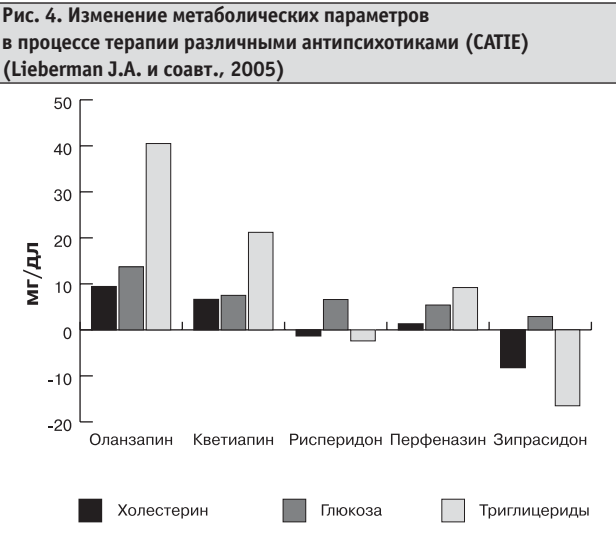
Нарушения в регуляции глюкозы были отмечены у больных шизофренией задолго до введения в практику антипсихотической терапии. Как известно, в отличие от СД 1 типа, который обусловлен деструкцией β -клеток и ведёт к абсолютной инсулиновой недостаточности, при СД 2 типа отмечается относительный дефицит инсулина, который может колебаться в широких пределах от инсулинорезистентности до разнообразных дефектов секреции инсулина. СД 2 типа чаще начинается в возрасте старше 40 лет. Более высокий риск СД 2 типа при шизофрении описывался в литературе с 1926 года (Kasanin J., 1926), т. е. ещё до появления нейролептиков, в т. ч. отмечались нарушения теста толерантности к глюкозе (Brace-land F.J. и соавт., 1945).

В настоящее время заболеваемость СД 2 типа у больных шизофренией существенно выросла и в конце XX века оценивалась в 14,9 %, т. е. примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции (Dixon L.

и соавт., 2000; Casey D.E., 2005). При этом СД чаще встречается у женщин, афроамериканцев и других этнических групп, что совпадает с результатами, полученными для общей популяции. Большинство из этих больных принимали классические нейролептики. Японское исследование приводит цифру распространённости СД среди больных шизофренией в 8,8 % по сравнению с 5 % в контрольной группе (Tabata H. и соавт., 1987). Распространённость СД 2 типа зависит от возраста больных шизофренией. Если в группе от 50 до 59 лет СД был диагностирован у 12,9 %, то в группе от 60 до 69 лет – уже у 18,9 % больных (Mukherjee S. и соавт., 1996). Распространённость СД у больных шизофренией по сравнению с общей популяцией в США по различным возрастным группам представлена на рис. 5. Видно, что в любых возрастных категориях, включая подростковый возраст, частота развития СД при шизофрении в среднем в 4–6 раз выше, чем в популяции. Вклад в этот процесс широкого распространения антипсихотической фармакотерапии недостаточно ясен.

Термин фенотиазиновый диабет хорошо известен клиницистам. Первые сообщения о способности фенотиазинов вызывать СД появились в 1956 году (Thonnard-Neumann E., 1956). После введения фенотиазинов в клиническую практику частота СД 2 типа у больных шизофренией возросла с 4,2 % в 1956 году (Thonnard-Neumann E., 1956) до 17,2 % в 1968 (Thonnard-Neumann E., 1968). Разные исследователи приводят цифры распространённости СД у больных шизофренией от 11 % (Waitzkin L., 1966) до 18 % (Thonnard-Neumann E., 1968).

Первые публикации клинических случаев, сообщавшие о развитии кетоацидоза на фоне приёма атипичных антипсихотиков, касались применения клозапина (Brandt G.T. и соавт., 1994). Hagg S. и соавт. (1998) показали, что у 12 % больных, длительно принимавших клозапин, развился СД 2 типа. При этом ещё у 10 % отмечались нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с 6 % и 3 % соответственно для пациентов, принимавших классические депо-нейролептики. Полученная разница не была статистически значи-



мой. В течение 5-летнего натуралистического изучения применения клозапина у 30 (36,6 %) из 82 пациентов развился СД (Henderson D.C. и соавт., 2000). Развитие СД не коррелировало с индексом массы тела или увеличением массы тела. То есть, у части больных СД развивался при отсутствии изменения массы тела. Однако увеличение массы тела в этом исследовании коррелировало с увеличением уровня триглицеридов, а развитие СД – с увеличением уровня триглицеридов.

В работе Melkersson K.I. и соавт. (2000) 14 больных длительно принимали оланзапин. У 12 из 14 отмечалось увеличение массы тела от 1 до 10 кг (в среднем 2,2 кг) за 5 месяцев лечения. В дальнейшем у 3 пациентов развился СД. По другим данным, только у 5,5 % из 55 резистентных пациентов в процессе лечения оланзапином было обнаружено увеличение уровня глюкозы (Lindenmayer J.P. и соавт., 2001), что не превышает общий уровень в популяции (6–8 %). Увеличение массы тела в процессе лечения оланзапином в этом исследовании (3,2 кг) не коррелировало с уровнем глюкозы.

Повышение риска развития СД при первичном применении клозапина и оланзапина было выявлено в исследовании Jin H. с соавт. (2002), которые обнаружили соответственно 20 и 19 таких случаев, в то время как при применении рисперидона и кветиапина было выявлено только по 3 случая. Причём половина всех случаев первичного диабета не сопровождалась увеличением массы тела. Анализ влияния длительности терапии и временной связи между назначением или отменой препарата и проявлениями СД также позволяют считать, что риск развития СД выше при применении клозапина и оланзапина. Например, в проспективном исследовании через 2,5 месяца лечения клозапином у 55 % больных было выявлено снижение толерантности к глюкозе, не связанное с чувствительностью к инсулину (Howes O.D. и соавт., 2004). Аналогичные данные были получены при изучении оланзапина: 47 % всех случаев первичного диабета были выявлены в первые 3 месяца лечения и 70 % – в первые 6 месяцев. Кроме того, почти у 80 % больных гликемический контроль улучшился после отмены препарата (Koller E.A., Doraiswamy P.M., 2002).

В последнее время появились публикации, описывающие летальные случаи от гипергликемии, развившейся на фоне лечения оланзапином (Meatherall R., Younes J., 2002). В частности, Koller E.A. и Doraiswamy P.M. (2002) выявили 237 случаев гипергликемии во время лечения оланзапином, из них 188 впервые выявленных. 73 % случаев гипергликемии выявлены в течение первых 6 месяцев после начала терапии оланзапином. После отмены или снижения дозы оланзапина у 78 % пациентов отмечалась нормализация уровня глюкозы. Больные с выраженной гипергликемией (700 мг/дл и выше) чаще принимали литий по сравнению с больными с менее выраженной гипергликемией ($p = 0,06$). При анализе летальных исходов было выявлено, что все больные имели множество других серьёзных заболеваний, что затрудняет оценку первичной роли гипергликемии в причине смерти.

Случаи впервые выявленного СД, обострений существующего СД, диабетического кетоацидоза и смерти в процессе терапии различными атипичными антипсихотиками представлены в таблице 4. Несмотря на то, что эти данные опираются в основном на опубликованные отдельные клинические наблюдения и серии случаев и, строго говоря, не являются доказательными, поскольку получены не в контролируемых и не в когортных эпидемиологических последованиях, значитель-

Таблица 4. Случаи диабета, гипергликемии, диабетического кетоацидоза (ДКА) и смерти в процессе терапии атипичными антипсихотиками

	Новые случаи	Обострение	ДКА	Смерть
Клозапин	242	54	80	25
Оланзапин	225	44	100	23
Рисперидон	131	46	36	5
Кветиапин	33	8	23	11
Зипрасидон	1	0	1	0

Примечания. Число случаев, выявленных по данным литературы и неопубликованным данным постмаркетинговых исследований, на июль 2003 г. (Koller E.A. et al., 2004; Haupt D.W., 2006)

ное увеличение числа первичного диабета и кетоацидоза, а также летальных исходов только при применении клозапина и оланзапина не может не настораживать.

Несмотря на широкий резонанс, вызванный последними публикациями клинических случаев летальных исходов гипергликемии на фоне приёма оланзапина и клозапина, данные фармакоэпидемиологических исследований по изучению сравнительной способности антипсихотических препаратов вызывать гипергликемию не столь убедительны.

Так, при ретроспективной оценке базы данных, состоящей из результатов обследования 38 632 больных, Sernyak M.J. и соавт. (2002) выявили, что СД 2 типа статистически достоверно чаще регистрировался в группе, принимавшей атипичные антипсихотики ($n = 22\ 648$, 58,5 %), по сравнению с больными, принимавшими классические нейролептики ($n = 15\ 984$, 41,1 %), только в группе моложе 40 лет (8,7 5 % по сравнению с 6,43 % соответственно, $p = 0,007$). В старшей возрастной категории и в целом по группам статистически достоверной разницы не отмечалось.

Сходные результаты были получены и другими исследователями при изучении базы данных в Великобритании, включающей 21 145 больных шизофренией. Применение оланзапина статистически достоверно повышало риск развития диабета ($p = 0,002$) по сравнению со здоровыми людьми в 6 раз. Применение типичных нейролептиков (хлорпромазина, флупентиксола, флуфеназина, галоперидола, перициазина, перфеназина, тиоридазина, сульпирида, трифлуоперазина и зуклопентиксола) также повышало риск заболевания СД ($p = 0,013$). Для рисперидона отмечалась тенденция к повышению риска, которая не достигала статистической значимости ($p = 0,16$) (Koro C.E. и соавт., 2002).

С другой стороны, Gianfrancesco F. и соавт. (2002), проводя изучение базы данных, включающей 7 933 больных с различными психозами, обнаружили более высокий риск развития СД у пациентов, длительно (12 месяцев) принимавших клозапин и оланзапин, по сравнению с рисперидоном и классическими нейролептиками. При этом по сравнению с нелечившимися больными риск развития гипергликемии при применении клозапина был выше в 7 раз, а при применении оланзапина в 3 раза. Другие исследователи на основании изучения базы данных, включавшей 33 945 больных, выявили более высокий риск развития СД при применении оланзапина по сравнению с рисперидоном только для женщин (Saro J. и соавт., 2000).

Независимое слепое контролируемое исследование CATIE (Lieberman J. и соавт., 2005) в целом подтвердило данные клинических наблюдений. Наибольший прирост содержания сахара в крови отмечался в группе оланзапина (0,8 ммоль/л), в меньшей степени при приёме кветиапина (0,4 ммоль/л), рисперидона (0,4 ммоль/л) и зипрасидона (0,2 ммоль/л) (см. рис. 4). Вместе с тем, необходимо отметить, что исследование CATIE не было предназначено специ-

ально для изучения метаболизма глюкозы и имело ряд методических недостатков, способных исказить общий результат. В частности, у многих больных сахар крови определялся не натощак, и больные с имеющимся СД не выделялись из общей выборки.

Данных по оценке риска развития СД при применении других атипичных антипсихотиков, таких как амисульприд и арипипразол, пока недостаточно, хотя, по результатам предварительных и регистрационных исследований, он должен быть минимален.

По всей вероятности, различия во влиянии атипичных антипсихотиков на отдельные показатели МС связаны с особенностями рецепторного профиля каждого препарата и соответственно с разными механизмами развития побочных эффектов.

МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИКОВ

Масса тела зависит от баланса между поступлением и расходом энергии. Когда у человека наблюдается положительный энергетический баланс, тогда масса тела увеличивается. Работы по изучению наследственности показали, что 70 % массы тела генетически детерминированы, хотя окружающая среда также может играть свою роль (Yanovski J.A., Yanovski S.Z., 1999). Большинство работ, описывающих механизмы повышения массы тела, вызванного антипсихотиками, придают особое значение увеличению поступления энергии, т. е. повышению аппетита.

Гипоталамус является основной нейроморфологической структурой, ответственной за регуляцию массы тела. Ожирение может быть связано с повышением уровня андрогенов у женщин и снижением уровня андрогенов у мужчин. Данные изменения гормонального статуса снижают чувствительность нейронов насыщения в гипоталамусе. Кроме того, повышение уровня пролактина может прямо способствовать увеличению массы тела за счёт снижения чувствительности к инсулину или же опосредованно за счёт дальнейшего нарушения уровня андрогенов и эстрогенов (Baptista T., 1999).

Серотонин является хорошо известным фактором насыщения. Абсолютное или относительное увеличение серотонина в центральных структурах угнетает пищевой рефлекс, в то время как антагонисты серотонина стимулируют поступление энергии (Meguid M.M. et al., 2000). Блокада 5-HT_{2c} рецепторов считается ответственной за увеличение массы тела, вызванное трициклическими антидепрессантами и атипичными антипсихотиками. Препараты типа галоперидола (бутирофеноны, бензамиды), которые практически не влияют на массу тела, минимально взаимодействуют с этим типом серотониновых рецепторов. Однако до сих пор не удалось выявить корреляции между повышением массы тела, вызванного клозапином, оланзапином, рисперидоном или галоперидолом, и их аффинитетом к 5-HT_{2c} рецепторам (Wirshing D.A. et al., 1999). Более того, zipрасидон, который клинически вызывает минимальное увеличение массы тела, *in vivo* показывает высокое сродство к 5-HT_{2c} рецепторам.

Хорошо известно, что средства с высокой антигистаминовой активностью (дифенилгидрамин, хлорпромазин, миртазапин и некоторые другие препараты) способствуют повышению массы тела (McIntyre R.S. et al., 2001). Существуют прямые корреляции между степенью блокады гистаминовых рецепторов антипсихотиками и массой тела. Препараты с высоким аффинитетом к H₁ рецепторам (клозапин и оланзапин) вызывают максимальное увеличение массы тела, наименьшую

прибавку дают галоперидол, zipрасидон, сертиндол и арипипразол, т. е. препараты с низким сродством к гистаминовым рецепторам первого типа.

Существуют и другие биологические механизмы, формирующие пищевое поведение. В частности, средства, которые стимулируют активность ГАМКергических процессов (вальпроаты), способствуют развитию ожирения (Ketter T.A. et al., 1999). Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor α – TNF- α) играет критическую роль в различных метаболических и иммунных процессах, а также в пищевом поведении. Кроме того, он влияет на метаболизм глюкозы, белков и жиров (Bullobonnet M. et al., 1999). TNF- α возможно ответственен за повышение массы тела, вызываемого амитриптилином и другими антидепрессантами (McIntyre R.S. et al., 2001). Клозапин и оланзапин также повышают уровень TNF- α , интерлейкина 2 и лептина (Melkersson K.I. et al., 2000; Pollmachers T. et al., 2000; McIntyre R.S. et al., 2001). Несмотря на высокий уровень лептина, больные, принимающие оланзапин, продолжают увеличивать массу тела, что позволяет предположить, что каким-то образом нарушается обратная связь между выработкой лептина и нейропептида Y или, что более вероятно, препарат оказывает влияние не на орексигенные регуляторы, а на само пищевое поведение.

Возможно, существует и генетическая предрасположенность к увеличению массы тела при проведении антипсихотической терапии. Например, у больных, склонных к увеличению массы тела при лечении клозапином, генетический анализ показал различие по генам рецепторов 5-HT_{2c}, адренергических рецепторов типа β_3 и α_1 и фактора некроза опухоли TNF- α по сравнению с больными, масса тела которых при приёме клозапина не изменялась (Basile V.S. et al., 2001). Предполагается, что генетический полиморфизм по рецепторам 5-HT_{2c} и лептина играет важную роль в развитии набора массы тела при лечении атипичными антипсихотиками (Reynolds G.P. et al., 2002; Zhang Z.J. et al., 2003 и др.).

Несколько гипотез постулируют нарушение регуляции глюкозы у больных шизофренией, независимое от применения атипичных антипсихотиков. Даже до нейролептической эры у больных шизофренией нередко находили задержку возвращения глюкозы крови к нормальному уровню после в/в введения раствора декстрозы (Meduna L.J. et al., 1942). Кроме того, описывалась и повышенная толерантность к инсулину (Marinow A., 1967). Не исключено, что атипичные антипсихотики способствуют развитию гипергликемии посредством формирования резистентности к инсулину. Wirshing D.A. et al. (1998) предположили, что влияние клозапина и оланзапина на серотонин может частично объяснять развитие резистентности к инсулину. Например, известно, что оланзапин и клозапин вызывают статистически достоверное нарушение теста толерантности к глюкозе у больных шизофренией без диабета по сравнению с группой контроля и группой типичных нейролептиков (Newcomer J.W. et al., 2002).

При этом разные подтипы серотониновых рецепторов оказывают разнонаправленное влияние на уровень глюкозы в плазме крови. Если блокада 5-HT_{2c} рецепторов играет важную роль в механизме увеличения массы тела атипичными антипсихотиками и опосредованно может способствовать развитию резистентности к инсулину за счёт увеличения жировой ткани, то блокада 5-HT_{1A} рецепторов снижает уровень инсулина и, следовательно, вызывает гипергликемию. Блокада 5-HT_{2A} рецепторов, по-видимому, наоборот снижает уровень глю-

козы крови, т. к. известно, что агонисты 5-HT_{2A} рецепторов вызывают гипергликемию (Wozniak K.M., Linnoila M., 1991). Следовательно, сложно предсказать исход одновременной блокады 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов, связанной с применением атипичных антипсихотиков. Поэтому, любая связь между афинитетом атипичных антипсихотиков к серотониновым рецепторам и гипергликемией, по-видимому, является спекулятивной.

Другим механизмом увеличения массы тела являются развитие гипергликемии за счёт нарушения регуляции глюкозы и инсулина, а также нарушения в липидном обмене (Wirshing D.A. et al., 1999, Melkersson K.I. et al., 2000). Некоторые атипичные антипсихотики стимулируют аппетит и способствуют увеличению приёма пищи и, таким образом, вызывают увеличение массы тела. Рост массы тела может являться одним из потенциальных механизмов развития СД за счёт увеличения жировой ткани, что, в свою очередь, ведёт к резистентности к инсулину, интолерантности к глюкозе и, впоследствии, к развитию СД. Подсчитано, что с каждым лишним килограммом массы тела риск развития СД 2 типа увеличивается на 4,5 % (Wirshing D.A. et al., 1998). Снижение эффективности инсулина может происходить из-за уменьшения чувствительности инсулиновых рецепторов или из-за изменения влияния инсулина на механизм транспорта глюкозы. Влияние различных атипичных антипсихотиков на функцию инсулярных β -клеток поджелудочной железы неоднозначно (Melkersson K. et al., 2001; Best L. et al., 2005). Некоторые экспериментальные работы обнаружили развитие инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, сопровождающихся увеличением массы тела, при введении оланзапина, но не рисперидона (Ader M. et al., 2005). В другом исследовании было показано, что увеличение инсулинорезистентности у крыс при введении оланзапина и клозапина, но не зипрасидона, развивается до увеличения массы тела и, таким образом, могут быть связаны с другим, самостоятельным механизмом (Houseknecht K.L. et al., 2005).

ОБСУЖДЕНИЕ

Шизофрения, вследствие различных причин, включая особый образ жизни и наследственную предрасположенность к развитию соматических расстройств, является фактором риска по развитию метаболических нарушений, в т. ч. СД 2 типа. Было установлено, что среди впервые выявленных больных шизофренией, никогда не принимавших антипсихотики, у 15 % обнаруживались нарушения толерантности к глюкозе. Различия с контрольной группой были статистически достоверны ($p < 0,05$). Кроме того, у больных с первым эпизодом наблюдался более высокий уровень инсулина (статистически достоверно при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$), большая резистентность к инсулину ($p < 0,01$) и повышенный уровень кортизола ($p < 0,005$) (Thakore J.H., Ryan M.C.M., 2002). Необходимо обратить внимание на повышенный уровень кортизола при шизофрении, так как данный гормон может нарушать распределение жира. Хотя уровень ожирения у больных шизофренией и не отличается от общей популяции, именно количество висцерального жира связывают с развитием МС. Уровень висцерального жира у больных шизофренией, никогда не принимавших антипсихотики, в 3,4 раза превышал уровень висцерального (абдоминального) жира у лиц контрольной группы ($p < 0,005$). По-видимому, высокий уровень висцерального (абдоминального) жира может являться проявлением самой болезни, так как в другой публикации та же группа авторов не обнару-

жила разницу между больными, никогда не принимавшими антипсихотики, и пациентами, которым на момент обследования терапия была отменена ($p < 0,76$) (Thakore J.H. et al., 2002).

По мнению Lindenmayer J-P. et al. (2001), факторами риска развития СД во время приёма антипсихотиков являются диагноз шизофрении, избыточная масса тела до начала лечения ($\text{BMI} > 30 \text{ кг/м}^2$) и увеличение массы тела более чем на 10 % во время приёма препарата. Нарушения регуляции глюкозы, гипертензия ($> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$) и наличие СД у родственников также увеличивают риск развития СД 2 типа. С другой стороны, проводя анализ клинических случаев, характеризующихся развитием СД во время лечения антипсихотиками, Mir S. и Taylor D. (2001) у 2/3 больных не обнаружили признаков гипергликемии в анамнезе, и у половины больных отсутствовали случаи гипергликемии среди родственников. Таким образом, отсутствие гипергликемии в анамнезе или среди родственников не застраховывает от развития индуцированного антипсихотиками СД. Отчётливые корреляции существуют только между пожилым возрастом больного и высоким риском развития диабета как в общей популяции (Haffner S.M., 1998), так и среди больных шизофренией (Dixon L. et al., 2000). Другими словами, до сих пор остаётся неясным, связан ли высокий риск развития сахарного диабета при шизофрении с эндогенными факторами (в т. ч. и генетической предрасположенностью) или с экзогенным влиянием (лечение и др.).

Помимо СД, больные шизофренией более склонны по сравнению с общей популяцией к развитию ожирения, в т. ч. за счёт получаемой ими длительной антипсихотической терапии (Allison D.B. et al., 1999). Увеличение массы тела может влиять на самооценку и приводить к большому дискомфорту, чем седация или сексуальная дисфункция. Негативная оценка ожирения среди окружающих и у самого больного препятствует реинтеграции в общество. Отрицательное отношение к ожирению может вести к социальному снижению в таких областях как занятость, образование и семейная жизнь (Green A.I. et al., 2000). Вместе с серьёзными медицинскими проблемами, вызываемыми увеличением массы тела, нарушение социальной адаптации требует пристального внимания со стороны врача. Некоторые исследователи считают, что седативный эффект антипсихотиков ответственен за снижение физической активности, которое и ведёт к уменьшению утилизации калорий (Wick J.Y., 1998). Способствовать развитию ожирения могут также следующие факторы: снижение физической активности, в т. ч. вследствие длительной госпитализации или вынужденного пребывания дома, негативная симптоматика, изменение социального и экономического статуса и др. Все это свидетельствует о том, что ожирение у больных шизофренией является мультифакторным феноменом.

Большинство исследований показывает, что антипсихотики способствуют развитию ожирения за счёт увеличения аппетита. Потенциальные механизмы увеличения массы тела включают в себя антигистаминовый эффект, седацию и, как следствие, снижение физической активности, антагонизм к серотонину и влияние на уровень фактора некроза опухолей (TNF- α) и лептина в плазме (Henderson D.C., 2001), а также, возможно, гиперпролактинемия и другие гормональные нарушения, включая прямое угнетающее воздействие на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Таким образом, среди основных факторов, способствующих увеличению массы тела при лечении атипичными антипсихотиками, можно выде-

Таблица 7. Согласительная конференция по влиянию антипсихотиков на массу тела и развитие диабета II типа			
	Увеличение массы тела	Риск развития диабета	Дислипидемия
Оланзапин	+++	+	+
Клозапин	+++	+	+
Рisperидон	++	?	?
Кветиапин	++	?	?
Зипрасидон*	+/-	-	-
Арипипразол*	+/-	-	-
Амисульприд	+/-	-	-
Примечания. + — есть влияние; - — нет влияния; ? — противоречивые данные			

лить: 1) биологические и генетические факторы (особенности печёночного метаболизма и предрасположенность к СД); 2) клинко-демографические факторы (женский пол, молодой возраст и небольшая масса тела до начала терапии); 3) факторы окружающей среды (отсутствие привычки к физическим упражнениям, бытовой стресс, питание с преобладанием жирной пищи, изменение социального и экономического статуса).

Хотя эффекты второго поколения антипсихотиков на массу тела, содержание сахара в крови и липидный профиль существенно различаются по отдельным препаратам, имеющиеся научные и клинические доказательства, а также мнения экспертов свидетельствуют, что наиболее часто метаболические нарушения, включая СД 2 типа и МС в целом, встречаются при применении клозапина и оланзапина. В меньшей степени их вызывают рisperидон и кветиапин и значительно реже – зипрасидон, арипипразол и амисульприд, которые практически не влияют на обмен веществ и лишь у некоторых больных могут приводить к умеренному набору массы тела (табл. 7).

Исходя из этих данных, с целью ранней диагностики и профилактики развития МС профессиональные экспертные организации рекомендуют проводить скрининг предрасположенных больных и тщательный мониторинг проявлений МС на всём протяжении лечения атипичными антипсихотиками (табл. 8). При этом при осуществлении интегративного подхода к длительной терапии больных шизофренией именно на врача-психиатра ложится ответственность за выявление коморбидных соматических заболеваний; регулярное обследование соматического состояния больных, включая мониторинг массы тела, объёма талии, ЭКГ, определение липидного профиля и глюкозы в крови; специальный (прицельный) опрос больных и их родственников о соматических симптомах возможных побочных эффектов антипсихотиков; проведение психообразовательных программ; взаимодействие с терапевтами; и, главное, за адекватный (с учётом полученной информации о соматическом состоянии больного) выбор антипсихотической фармакотерапии.

Таблица 8. Рекомендации Американских диабетической и психиатрической ассоциаций и Британской психофармакологической ассоциации по мониторингу проявлений МС при лечении атипичными антипсихотиками					
	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	6 месяцев ежегодно
Личный и семейный анализ	X				X
Рост/вес (ИМТ)	X	X	X	X	X
Артериальное давление	X			X	X
Сахар в плазме крови	X	X	X	X	X
Липидный профиль натошак	X			X	X

Диета, физическая активность и поведенческая терапия являются основными способами борьбы с увеличением веса, вызванным нейролептиками (Yanovski J.A., Yanovski S.Z., 1999). Появились работы и о возможности фармакологического вмешательства в этих случаях. Например, избирательные антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа могут применяться для коррекции индуцированного антипсихотиками увеличения массы тела. В частности, низатидин показал способность уменьшать вызванное оланзапином увеличение массы тела (Sacchetti E. et al., 2000). Агонисты дофамина (амантадин) также способны противодействовать повышению массы тела, вызванному оланзапином (Floris M., et al., 2001).

Метаболические нарушения могут быть минимизированы оптимизацией терапевтической стратегии, включающей подбор препарата, медленную титрацию либо снижение дозы (Keks N.A., 1996). Кроме того, всем больным, принимающим атипичные антипсихотики, рекомендуется мониторинг уровня глюкозы каждые 3–4 месяца на протяжении первого года терапии. Особое внимание следует уделять пациентам из группы риска, к которым, по мнению Американской ассоциации диабета, относятся больные с уровнем глюкозы крови натошак $\geq 6,1$ ммоль/л, но $\leq 7,0$ ммоль/л, с отягощённой наследственностью по диабету, ожирением, гипертензией ($\geq 140/90$ мм. рт. ст.), высоким уровнем триглицеридов ($\geq 2,8$ ммоль/л), наличием СД во время беременности или поликистоза яичников.

Таким образом, с появлением нового поколения антипсихотических препаратов изменились наши представления о структуре и клинической значимости побочных эффектов. Нейролептический паркинсонизм и другие экстрапирамидные побочные явления, которые считались неотъемлемыми проявлениями лечебного процесса, встречаются всё реже. Практические врачи стали чаще обращать внимание на случаи развития метаболических нарушений и некоторые другие нежелательные явления (сердечно-сосудистые, сексуальной сферы и т. д.). Риск возникновения МС во время проведения антипсихотической терапии требует повышенной ответственности со стороны врача, особенно при длительной противорецидивной терапии. Многие из возможных осложнений легче предупредить, чем бороться с их проявлениями. Этим определяется необходимость проведения мониторинга массы тела, уровня глюкозы и триглицеридов в крови, своевременное выявление факторов риска и быстрая коррекция терапии в случае выявления неблагоприятных тенденций.

Литература

1. Ader M., Kim S.P., Catalano K.J. et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs // Diabetes. 2005; 54: 862–871.
2. Allison D.B., Fontaine K.R., Manson J.E. et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States // JAMA. 1999; 282: 1530–1538.
3. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. 1999; 156: 1686–1696.
4. 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 // Diabetes Care. 2004; 27: 596–601.
5. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17: 207–215.
6. Aronne L.J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity // J. Clin. Psychiatry. 2001; 62: Suppl. 23: 13–22.
7. Arvanitis L.A., Miller B.G. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperi-

- dol and placebo // *Biol. Psychiatry*. 1997; 42: 233–246.
8. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine // *Psychiatr. Serv.* 1999; 50: 704–705.
 9. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 3–16.
 10. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: Suppl. 23: 45–66.
 11. Beasley C.V.Jr., Hamilton S.H., Crawford A.M. et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997; 7: 125–137.
 12. Beasley C.V.Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1996; 124: 159–167.
 13. Best L., Yates A.P., Reynolds G.P. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic β -cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol // *J. Psychopharm.* 2005; 19: 597–601.
 14. Bogetto F., Bellino S., Vaschetto P. et al. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial // *Psychiatry Res.* 2000; 96: 91–98.
 15. Borison R.L., Arvanitis L.A., Miller B.G. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16: 158–169.
 16. Braceland F.J., Meduna L.J., Vaichulis J.A. Delayed action of insulin in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1945; 102: 108–110.
 17. Brandt G.T., Norwood A.E., Ursano R.J. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment // *Am. J. Psychiatry*. 1995; 151: 1520–1521.
 18. Brecher M., Rak I.W., Westhead E.K. et al. The long-term effect of quetiapine ('Seroquel') monotherapy on weight in patients with schizophrenia // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2000; 4: 287–292.
 19. Bullo-Bonet M., Garcia-Lorda P., Lopez-Soriano F.J. et al. Tumor necrosis factor, a key role in obesity? // *FEBS Lett.* 1999; 451: 215–219.
 20. Bustillo J.R., Buchanan R.W., Irish D. et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study // *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153: 817–819.
 21. Caro J., Ward A., Levinton C. et al. The risk of developing diabetes in users of atypical antipsychotics. Presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 10–14, 2000, San Juan, Puerto Rico.
 22. Casey D.E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders // *Am J. Med.* 2005; 118: Suppl. 2: 15–22.
 23. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2003; 166: 391–399.
 24. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: 4–18.
 25. Claus A., Bollen J., De Cuyper H. et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study // *Acta Psychiatr. Scand.* 1992; 85: 295–305.
 26. Cohen S., Glazewski R., Khan S. et al. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: 114–116.
 27. Conley R.R., Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158: 765–774.
 28. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: Suppl. 1: 185.
 29. Czobor P., Volavka J., Sheitman B. et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002, vol. 22, p. 244–251.
 30. Daniel D.G., Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective // *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64: Suppl. 19: 40–49.
 31. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial / Ziprasidone Study Group // *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20: 491–505.
 32. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999; 187: 496–502.
 33. Dixon L., Weiden P., Delahanty J. et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples // *Schizophr. Bull.* 2000; 26: 903–912.
 34. Durano-Arvizu R.A., McGee D.L., Cooper R.S. et al. Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population // *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 739–749.
 35. Eaton W.W., Mortensen P.B., Herman H. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia, pt. 1: risk for rehospitalization // *Schizophr. Bull.* 1992; 18: 217–228.
 36. Emsley R.A. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study / Risperidone Working Group // *Schizophr. Bull.* 1999; 25: 721–729.
 37. EUFAMI survey data. Available at: www.eufami.org. Accessed June 16, 2001.
 38. Floris M., Lejeune J., Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11: 181–182.
 39. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: Suppl. 21: 20–24.
 40. Ganguli R., Brar J.S., Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone // *Schizophr. Res.* 2001; 49: 261–267.
 41. Gharabawi M.G., Mao L., Mahmoud R., and Lasser R.A. Smoking status and olanzapine-induced weight gain: counter-intuitive findings. Presented at the 11th biennial winter workshop on schizophrenia, February 24 – March 1, 2002, Davos, Switzerland.
 42. Gianfrancesco F.D., Grogg A.L., Mahmoud R.A. et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database // *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63: 920–930.
 43. Gomez J.C., Sacristan J.A., Hernandez J. et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study) // *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61: 335–343.
 44. Grcevic S., Melamed L., Richards R. et al. Comparative side effects of atypical neuroleptics in children and adolescents. In: New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 18, 2000, Chicago, Ill. Abstract NR 556: 210.
 45. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M. et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2000; 22: 224–235.
 46. Guille C., Sachs G.S., Ghaemi S.N. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone and olanzapine in the treatment of bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61: 638–642.
 47. Haffner S.M. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors // *Diabetes Care*. 1998; 21: Suppl. 3: 3–6.
 48. Hagg S., Joelsson L., Mjorndal T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications // *J. Clin. Psychiatry*. 1998; 59: 294–299.
 49. Haseknecht K.L., Robertson A.S., Johnson D.E., Rollem H. Clozapine and olanzapine, but not risperidone, cause acute insulin resistance in normal rats // *Biological Psychiatry*. 2005; 57: 128.
 50. Henderson D.C. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: Suppl. 23: 39–44.
 51. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 975–981.
 52. Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D. et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease // *Am Heart J.* 2005; 150: 1115–1121.
 53. Hong C.J., Lin C.H., Yu Y.W. et al. Genetic variants of the serotonin system and weight gain during clozapine treatment // *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 265–268.
 54. Howes O.D., Bhatnagar A., Gaughran F.P. et al. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance // *Am J. Psychiatry*. 2004; 161: 361–363.
 55. Hoyberg O.J., Fensbo C., Remvig J. et al. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations // *Acta Psychiatr. Scand.* 1993; 88: 395–402.
 56. Hummer M., Kemmler G., Kurz M. et al. Weight gain induced by clozapine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995; 5: 437–440.
 57. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Knip M. et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy // *Ann. Neurol.* 1996; 39: 579–584.
 58. Jin H., Meyer J.M., Jeste D.V. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2002; 14: 59–64.
 59. Johnson D.A., Breen M. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* 1979; 59: 525–528.
 60. Jones A.M., Rak I.W., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with quetiapine. In: New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 18, 2000, Chicago, Ill. Abstract NR 712:250.
 61. Kane J.M. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 34–41.
 62. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease // *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1926; 16: 414–419.

63. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003; 6: 325–337.
64. Keck P. Jr., Buffenstein A., Ferguson J. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial // *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 140: 173–184.
65. Keks N.A. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. // *Acta Psychiatr. Scand.* 1996; 94: 18–24.
66. Keskiner A., el-Toumi A., Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients // *Psychosomatics*. 1973; 14: 176–181.
67. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // *Neurology*. 1999; 53: 53–67.
68. Klett C., Caffey E. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives // *J. Neuropsychiatry*. 1960; 2: 102–108.
69. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: 92–100.
70. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 841–852.
71. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italian G.J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study // *BMJ*. 2002; 325: 243–248.
72. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italian G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002b; 59: 1021–1026.
73. Lambert J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine // *Am. J. Psychiatry*. 1992; 149: 689–690.
74. Lawrence J.M., Bennett P., Young A., Robinson A.M. Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study // *BMJ*. 2001; 323: 548–551.
75. Leadbetter R., Shetty M., Pavalonis D. et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance // *Am. J. Psychiatry*. 1992; 149: 68–72.
76. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1209–1223.
77. Lindenmayer J.-P., Nathan A.-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: Suppl. 23: 30–38.
78. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* 2003; 61: 123–136.
79. Marinow A. Pathophysiological mechanism of the blood sugar discordances in insulin treatment of schizophrenia // *Bulletin NINP*. 1967; 2: 96–103.
80. Martin A., Landau J., Leebens P. et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2000; 10: 259–268.
81. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophrenia Res.* 2005; 80: 19–32.
82. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: Suppl. 23: 23–29.
83. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: Suppl. 18: 47–56.
84. Meathall R., Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia // *J. Forensic Sci.* 2002; 47: 893–896.
85. Meduna L.J., Gerty F.J., Urse V.G. Biochemical disturbances in mental disorders // *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1942; 38–52.
86. Meguid M.M., Fetisov S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake // *Nutrition*. 2000; 16: 843–857.
87. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses // *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61: 742–749.
88. Melkersson K.I., Khan, Hilding A. et al. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11: 327–332.
89. Meyer J.M. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year // *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63: 425–433.
90. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophr. Res.* 2004; 70: 1–17.
91. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycemia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 16: 63–73.
92. Mukherjee S., Decina P., Bocola V. et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients // *Compr. Psychiatry*. 1996; 37: 68–73.
93. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report // *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
94. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002; 59: 337–345.
95. O'Byrne S., Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin dependent diabetics (pt. 1) // *Drugs*. 1990; 40: 6–18.
96. Pajonk F.G., Lean M.E. Risk and possible causes for developing diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics. Presented at the 5th International Congress of Neuroendocrinology, 31 August - 4 September, 2002, Bristol, UK.
97. Pandit M.K., Burke J., Gustafson A.B. et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance // *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 529–539.
98. Paton C., Esop R., Young C. Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs // *Acta. Psychiatr. Scand.* 2004; 110: 299–305.
99. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol // *Br. J. Psychiatry*. 1995; 166: 712–726.
100. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64: 1048–1056.
101. Planansky K., Heilizer F. Weight changes in relation to the characteristics of patients on chlorpromazine // *J. Clin. Exp. Psychopathol. Q. Rev. Psychiatry Neurol.* 1959; 20: 53–57.
102. Pollmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks // *J. Psychiatr. Res.* 2000; 34: 369–382.
103. Rak I.W., Jones A.M., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with Serquel (quetiapine) [abstract] // *Schizophr. Res.* 2000; 41: 206.
104. Reynolds G.P., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism // *Lancet*. 2002; 359: 2086–2087.
105. Sacchetti E., Guarneri L., Bravi D. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*. 2000; 48: 167–168.
106. Sernyak M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D. et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 561–566.
107. Simpson M.M., Goetz R.R., Delvin M.J. et al. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: 694–700.
108. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997; 54: 549–557.
109. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain // *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62: Suppl. 23: 5–12.
110. Tabata H., Kikuoka M., Kikuoka H. et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients // *J. Med. Assoc. Thai*. 1987; 70: Suppl. 2: 90–93.
111. Thakore J.H., Mann J.N., Vlahos I. et al. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia // *Int. J. Obesity*. 2002; 26: 137–141.
112. Thakore J.H., Ryan M.C.M. Impaired fasting glucose in first-episode schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2002; 53: 3: Suppl.: 252.
113. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57: 841–849.
114. Tollefson G.D., Beasley C.M.Jr., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial // *Am. J. Psychiatry*. 1997; 154: 457–465.
115. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry*. 1956; 29: 827–828.
116. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry*. 1968; 124: 978–982.
117. Umbricht D.S., Pollack S., Kane J.M. Clozapine and weight gain // *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: Suppl. B: 157–160.
118. Van Gaal L.F. Long-term health consideration in Schizophrenia: Metabolic effects and role of abdominal adiposity // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 142–148.
119. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Recent advances in basic obesity research // *JAMA*. 1999; 282: 1504–506.
120. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophrenia Res.* 2004; 66: 51–57.

121. Wick J.Y. Atypical antipsychotics // Consultant Pharmacist. 1998; 1–9.
 122. Willett W.C. Dietz W.H., Colditz G.A. Guidelines for Healthy Weight // N. Engl. J. Med. 1999; 314: 427–434.
 123. Wirshing D.A., Spellberg B.J., Erhart S.M. et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes // Biol. Psychiatry. 1998; 44: 778–783.
 124. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar A.J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // J. Clin. Psychiatry. 1999; 60: 358–363.

125. World Health Organization (WHO). Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva, 2002.
 126. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists // Life Sci. 1991; 49: 101–109.
 127. Zhang Z.J., Yao Z.J., Mou X.D. et al. Association of – 2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain [in Chinese] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2003; 83: 2119–2123.

Современные методы соматической интервенции в терапии нервно-психических расстройств

К.Ю. Ретюнский

ГОУ ВПО Уральская государственная
медицинская академия Росздрава,
Екатеринбург

ГУЗ СО Институт медицинских клеточных
технологий, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В статье освещены некоторые итоги 160-го Конгресса Американской Психиатрической Ассоциации, на тематических научных сессиях которого затрагивались практически все актуальные вопросы современной психиатрии и смежных специальностей. Одним из таких вопросов было обсуждение методов соматической интервенции, которые используются в целях терапии и для исследования функций головного мозга. Вагусная стимуляция утверждена как клинически эффективный метод лечения у больных с фармакорезистентной эпилепсией и депрессией, высказано предположение о возможном расширении его психоневрологических показаний. Другие современные методы соматической интервенции требуют дальнейшего изучения.

С 19 по 24 мая 2007 г. в Сан-Диего (Калифорния, США) проходил 160-й Конгресс Американской Психиатрической Ассоциации (АРА). В работе международного научного форума приняли участие более 20 тысяч специалистов в области психического здоровья из разных стран мира. С раннего утра до позднего вечера в режиме нон-стоп одновременно проходило не менее 20 заседаний. Складывалось впечатление, что практически все актуальные вопросы современной психиатрии и союзных ей профессий были вынесены для обсуждения в тематические научные сессии.

Одним из наиболее интересных был симпозиум, посвященный новым нелекарственным методам терапии, так называемым методам соматической интервенции, используемым не только в целях терапии психических нарушений, но и для лучшего понимания функционирования головного мозга.

К этим методам традиционно относится нейрохирургия и электросудорожная терапия. Современные технологии данного направления включают стимуляцию блуждающего нерва (вагусная стимуляция, *vagus nerve stimulation – VNS*), терапию магнитными разрядами (*magnetic seizure therapy – MST*), глубокую стимуляцию мозга (*deep brain stimulation – DBS*), повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию (*repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS*).

Полвека прошло с первых экспериментов на лабораторных животных, в ходе которых исследователи, стимулируя черепно-мозговые нервы, непосредственно связанные с мозгом, пытались оказывать прямое воздействие на функциональную активность коры головного мозга и лимбической системы (P. Bailey, F. Bremer 1938). Прежде всего, на модели экспериментально индуцированных судорожных припадков у собак было доказано антиконвульсивное действие вагусной стимуляции (J. Zabara, 1985a, 1985b). Так, J. Zabara (1992) предполагал, что вагусная стимуляция способна купировать двигательные, идеаторные и вегетативные компоненты эпилепсии, обладая двумя самостоятельными антиконвульсивными механизмами. Один из них связан с прямой ингибцией, способной подавить начинающийся или продолжающийся приступ. Другой механизм определяется длительной ингибцией эпипептогенеза, предотвращающей развитие припадка. При этом кратность вагусной стимуляции, по мнению исследователя, прямо пропорциональна качеству формирующейся ремиссии. Так, в 1988 году M. Penry и J. Dean (1990), а затем и P. Rutecki (1990) стали успешно применять метод вагусной стимуляции для лечения фармакорезистентной эпилепсии и в клинической практике.

Сам механизм вагусной стимуляции объясняется анатомо-физиологическими особенностями блуждающего нерва. Вагус (блуждающий нерв, X пара черепно-мозговых нервов) является парасимпатическим эфферентным нервом, контролирующим вегетативные функции. Эфферентные двигательные волокна берут начало в дорсальном ядре блуждающего нерва. Одновременно, вагус относится к смешанным нервам, и 80 % его афферентных волокон несут информацию в мозг от головы, шеи, груди и органов брюшной полости. Его афферентные двигательные волокна достигают двойного ядра (*nucleus ambiguus*), заканчиваясь в ядре одиночного пути, имеющего связи со срединным швом и голубоватым местом. Как раз эти связи, скорее всего, обуславливают противосудорожный и другие нейropsychиатрические эффекты в условиях вагусной стимуляции (J. Foley, F. DuBois, 1937).

Существует предположение, что в эмбриональный период развития в правом и левом блуждающем нерве закладываются функциональные различия, приводящие к специфической возможности передавать различную информацию. Согласно данной концепции, правый блуждающий нерв тесно связан с функцией предсердий, а левый – с функцией желудочков сердца. Этим, возможно, объясняется малое влияние левого блуждающего нерва на сердечную деятельность (M. George et al., 2000). Тем