

Минимизация риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков

Мазо Г.Э., Шманева Т.М.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

РЕЗЮМЕ. Метаболические нарушения и связанные с ними сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа высоко распространены у пациентов с шизофренией. Уменьшение рисков развития обменных нарушений при использовании антипсихотической терапии связано с разработкой специализированных комплексных программ для создания условий своевременного выявления и коррекции метаболических дисфункций. В данной статье рассмотрен комплексный подход к данной проблеме и предложена программа минимизации риска развития обменных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболические нарушения; антипсихотическая терапия; терапевтический менеджмент.

КОНТАКТ: Мазо Галина Элевна Galina-mazo@yandex.ru, Шманева Татьяна Михайловна Tatyana-shmaneva@yandex.ru

В последние годы в научной литературе все чаще используется термин «терапевтический менеджмент». Действительно, терапевтический процесс можно рассматривать с позиции управления, т.к. он представляет собой сложный комплекс мероприятий, нацеленных на решение поставленной задачи – уменьшения выраженности болезненных проявлений, достижения и сохранения ремиссии. Фармакологические воздействия – основные средства терапевтического управления. Любой менеджмент, в том числе и терапевтический, сопровождают определенные риски, которые должны учитываться при выработке базовых принципов. Именно поэтому в настоящее время в теории управления такое внимание уделяется риск-менеджменту, или теории управления рисками. В терапии основные риски сопряжены с побочными эффектами психотропных препаратов и отказом пациентов от проводимого лечения.

Базовые принципы теории управления рисками применимы не только в экономике, их полезно учитывать и при разработке терапевтической стратегии. К ним относятся: оценка актуальности проблемы; оценка вероятности развития риска; изучение внешних и внутренних факторов, сопряженных с развитием риска; разработка стратегических моделей минимизации побочных эффектов.

Именно с этих позиций мы предполагаем рассмотреть возможность минимизации рисков развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков.

1. Оценка актуальности проблемы и оценка вероятности риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков

В течение длительного времени антипсихотики первой генерации (традиционные нейролептики) оставались единственным средством для лечения больных шизофренией. В настоящее время ограничения их применения часто связывают с большим

количеством неврологических побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Но кроме этого большое количество пациентов с хронической формой заболевания были резистентны к терапии, и несмотря на способность нейролептиков первого поколения купировать острую психотическую симптоматику и предотвращать ее рецидив, они мало влияли на долгосрочные перспективы и не улучшали прогноз (Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M. et al., 1994).

Антипсихотики второй генерации (атипичные антипсихотики) – препараты, которые в настоящее время широко используются в психиатрии. На современном этапе они являются препаратами первого выбора при терапии шизофрении, включая пациентов с первым эпизодом психоза (National Institute for Clinical Excellence, 2008). Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность атипичных антипсихотиков, сравнимую с традиционными нейролептиками, в отношении контроля над продуктивными шизофреническими симптомами (Davis J., Chen N., Glick I., 2003; Marinis T., Saleem P., Glue P., 2007). В настоящее время определены и преимущества атипичных антипсихотиков. Это относится к их способности оказывать влияние на негативные (Nasrallah H., 2007) и когнитивные (Woodward N., Purdon S., Meltzer H. et al., 2007) нарушения. Доказательным можно считать эффективность клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией (Elkis H., 2007). Интерес представляют и данные о высокой антипсихотической активности оланзапина; этот препарат продемонстрировал эффективность при применении у пациентов с хронической шизофренией, в случаях, когда использование других антипсихотиков было нерезультативно (Stroup T., Lieberman J., McEvoy J. et al., 2006). При применении оланзапина выделяют дополнительные преимущества, такие как улучшение когнитивных функций, более надежная профилактика рецидивов, а также уменьшение потери объема серого вещества, что является основанием для рекомендаций использования этого препарата у больных с первым приступом психоза

(Sanger T., Lieberman J., Tohen M. et al., 1999). По данным проведенных в последние годы обзоров, в том числе и выполненного The Cochrane Collaboration, установлено, что оланзапин эффективен в отношении купирования симптомов заболевания, длительного поддерживающего лечения, при его использовании регистрируется низкий уровень эксацербаций и госпитализаций; препарат также существенно улучшает социальное функционирование (Jayaram M., Hosalli P., Stroup S., 2006; Lee C., Wu K., HABIL H. et al., 2006; Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al., 2009; Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. et al., 2005).

С применением второй генерации антипсихотиков в психиатрии связано и усиление внимания врачей к ожирению и метаболическим нарушениям у пациентов с психическими расстройствами. Этому способствовал ряд обстоятельств. Середина 90-х годов прошлого столетия характеризовалась обращением исследователей к вопросу качества жизни пациентов с психическими заболеваниями, что включало и оценку соматических проблем. В это же время широкое распространение в медицине получила концепция метаболического синдрома как фактора, позволяющего оценивать риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Были получены убедительные данные, что у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, выявляемость метаболического синдрома выше, чем в общей популяции, и, по данным отдельных авторов, достигает 60% (Littrell K. et al., 2003; Kato M. et al., 2003). Кроме того, были получены результаты, что антипсихотики (в большей степени второй генерации) негативно воздействуют на все компоненты метаболического синдрома (повышение массы тела, нарушение углеводного и липидного обмена) (Allison D. et al., 2001; Мосолов С.Н., Кабанов С.О., 2003; American Diabetes Association, 2004; Мосолов С.Н. с соавт., 2008). Все это определило необходимость особой эндокринной настороженности при назначении антипсихотиков второй генерации, т.к.:

- атипичные антипсихотики позиционируют как препараты выбора для проведения противорецидивной терапии, что определяет необходимость длительного, а зачастую и пожизненного использования этих препаратов;

- при недостаточном внимании и отсутствии корректирующих мероприятий нейроэндокринные дисфункции ведут к развитию таких серьезных заболеваний, как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, что уменьшает продолжительность жизни пациентов (Hennekens C., Hennekens A., Hollar D. et al., 2005; Colton C., Manderscheid R., 2006);

- эндокринные дисфункции: увеличение массы тела, половые нарушения – существенно влияют на комплаенс и могут являться причиной отказа пациентов от приема терапии;

- нейроэндокринные нарушения оказывают влияние на качество жизни и уровень социального функционирования пациентов;

- хотя эндокринные дисфункции часто выявляются у пациентов с первым приступом шизофрении (Ryan M., Collins P. & Thakore J., 2003; Sachar E.,

Kanter S., Buie D. et al., 1970), имеется обоснованная точка зрения, свидетельствующая, что тяжелая эндокринная патология при шизофрении является редкостью, а преобладают транзиторные, рудиментарные и полиморфные расстройства, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией и обнаруживаются с помощью определенных функциональных проб и нагрузок (Жислин С.Г., 1962; Bleuler M., 1954; Горобец Л.Н., 2012). Это позволяет говорить о неблагоприятной эндокринной почве у данной группы больных.

2. Изучение внешних и внутренних факторов, сопряженных с развитием риска

Выявляемость метаболического синдрома у пациентов, страдающих шизофренией, выше, чем в общей популяции, и это нельзя связать только с приемом психотропных препаратов. Распространенность метаболического синдрома и отдельных сердечно-сосудистых факторов риска, включая ожирение, дислипидемию, сахарный диабет, курение, гиперкортизолемию, у лиц с психическими заболеваниями выше по сравнению с населением в целом (McEvoy J., Meyer J. et al., 2005; Saari K., Lindeman S. et al., 2005; Winkel R., Hert M., Van Eyck D. et al., 2008). Этому может способствовать ряд причин:

- генетические факторы (Newcomer J., Haupt D., Fucetola R. et al., 2002);

- факторы, связанные с образом жизни пациентов (курение, переедание, особенности питания, чрезмерное употребление соли) (Newcomer J., Haupt D., 2002; World Federation for Mental Health, 2005);

- факторы, связанные с заболеванием (малоподвижный образ жизни, отсутствие внимания к своему соматическому состоянию);

- сопутствующая эндокринная патология (гипотиреоз) (Baptista T., 1999);

- сопутствующая антипсихотикам терапия (соли лития, антидепрессанты) (Baptista T., 1999). Сочетание лекарственных препаратов увеличивает вероятность повышения массы тела (Hasnain M., Vieweg W. et al., 2008; Шманева Т.М., 2012).

Вместе с тем в настоящее время признается роль антипсихотической терапии в увеличении рисков развития метаболических нарушений у этой категории пациентов (Newcomer J., Haupt D., 2006; Горобец Л.Н., 2007; Горобец Л.Н. с соавт., 2012). Несмотря на то что в последние годы широко обсуждается влияние антипсихотиков второй генерации на риски развития метаболических нарушений, наибольший акцент делается на связь повышения массы тела с фармакологической активностью этих препаратов. Такие метаболические нарушения, как дислипидемия, инсулинорезистентность и метаболический синдром, которые регистрируются при использовании этих препаратов, рассматриваются как вторичные, и не исключается их связь с развитием ожирения (в большей степени его абдоминальной формы) (Green M., Marder S., Wirshing D., 2002). Этот факт является важным и с позиции эффективного менедж-

мента, т.к. необходимо выделить информативный показатель, который должен выявляться на ранних этапах и свидетельствовать о нарастающих рисках развития метаболических нарушений. Удобством использования для этих целей показателя, свидетельствующего о нарастании массы тела, является доступность его оценки как при каждом посещении врача, так и самим пациентом. Именно поэтому в данной публикации основной акцент сделан именно на оценке влияния антипсихотиков на риски повышения массы тела.

В первую очередь необходимо признать, что в настоящее время нет антипсихотика, который можно было бы признать полностью интактным в отношении возможности повышения веса тела пациентов в течение его применения. Это связано с фармакодинамическими характеристиками препаратов (табл. 1).

По основному механизму действия атипичные антипсихотики (за исключением арипипразола) являются серотонин-дофаминовыми антагонистами. Влияние препаратов на дофаминовые (D2) и серотониновые рецепторы может стимулировать центр аппетита в мозге (Baptista T., 1999), что ведет к изменению пищевого поведения. Блокада гистаминовых H1-рецепторов может провоцировать ассоциированное с антипсихотиками повышение веса (Nasrallah H. et al., 2007). Профиль рецепторного влияния каждого отдельного антипсихотика существенно отличается. Прямая экстраполяция экспериментальных данных о влиянии на рецепторы отдельных представителей группы атипичных антипсихотиков, полученных *in vitro*, не всегда правомерна (Горобец Л.Н., 2007), что обусловлено как сложными медиаторными взаимодействиями, так и наличием других факторов, участвующих в развитии метаболических нарушений.

На основании проведения клинических исследований было доказано, что как при краткосрочной, так и при длительной терапии наиболее высокие риски повышения массы тела регистрируются при применении клозапина, наименее значимые – у пациентов, получающих zipразидон (Newcomer J., Haupt D., 2006; Gentile S., 2006). Остальные антипсихотики второй генерации можно разделить на препараты с высоким риском повышения массы тела (оланзапин), умеренным риском (кветиапин, рисперидон)

и с низким риском (арипипразол, сертиндол). Фармакологическая прибавка веса (более 7% в процессе применения антипсихотиков) регистрируется у 29% пациентов, принимающих оланзапин, 25% – кветиапин, 18% – рисперидон, 10% – zipразидон, 7% – арипипразол (Conley R., Kelly D., 2005). За исключением клозапина, у большинства антипсихотиков второй генерации наиболее значимые нарастания массы тела регистрируются на первых этапах терапии, спустя определенный промежуток времени (от нескольких месяцев до 1 года) масса тела стабилизируется (Hadda P., 2005).

Вместе с тем, имеются данные, что у всех антипсихотиков второй генерации, за исключением клозапина, различия во влиянии на массу тела определяются при краткосрочном их применении, в то время как в условиях длительного приема они нивелируются (Taylor D., McAskill R., 2000). Возможно, этот факт можно объяснить комплексным влиянием на массу тела ряда факторов. Так, существует мнение, что повышение веса при использовании атипичных антипсихотиков зависит от их влияния на половые гормоны и связано с индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемией (Baptista T., 1999). Интерес представляют данные об участии лептина в развитии ожирения у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики (Eder U., Mangweth B., Ebenbichler C. et al., 2001).

Вместе с тем, вопрос о разработке специальных программ для минимизации рисков развития метаболических нарушений актуален в связи с существенным влиянием этих нарушений на качество жизни и соматическое состояние пациентов с шизофренией.

3. Разработка стратегических моделей минимизации метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков

Несмотря на то что в научной литературе широко обсуждается возможное влияние антипсихотиков второй генерации на риски развития метаболических нарушений у пациентов с психическими заболеваниями, в практическом здравоохранении этому вопросу уделяется недостаточно внимания. Об этом свидетельствует тот факт, что показатели липидного спектра и характеризующие инсулинорезистентность не входят в спектр обязательных скрининговых исследований при назначении терапии. Учитывая высокую распространенность у пациентов с шизофренией отдельных проявлений метаболического синдрома, их связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, роль в этом не только терапевтического фактора, но и поведенческих особенностей, необходима разработка специализированных комплексных программ, нацеленных на минимизацию рисков. Такая программа должна включать несколько модулей для создания условий своевременного выявления и коррекции метаболических нарушений.

Таблица 1. Соотношение рецепторной активности и эндокринных побочных эффектов терапии

Рецепторная активность	Клинические эффекты
Антагонист серотонин 5-HT _{2C}	Увеличение веса, диабет
Антагонист серотонин 5-HT _{2a}	Нарушения эякуляции
Антагонист серотонин 5-HT _{1A}	Увеличение веса, снижение уровня инсулина, гипергликемия
Антагонист гистомин H ₁	Увеличение веса, диабет
Антагонист допамин D ₂	Увеличение веса, гиперпролактинемия
Антагонист мускарин M ₃	Диабет

Nasrallah H. et al., 2007

Таблица 2. Протокол мониторинга для пациентов, получающих атипичные антипсихотики

	Исходное	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно	Каждые 5 лет
Анамнез/наследственность	X					X	
Вес (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	
Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

Рекомендации ADA/APA (2004), Newcomer J. (2007)

Модуль 1. Мониторинг и ведение пациентов, получающих атипичные антипсихотики

Американская диабетическая ассоциация совместно с Американской психиатрической ассоциацией разработали специальный документ с указанием основных скрининговых критериев для назначения антипсихотиков и протокол мониторинга пациентов в процессе их длительного использования (табл. 2).

При решении вопроса назначения атипичных антипсихотиков необходимо провести скрининговое обследование пациентов для оценки имеющегося риска развития метаболических нарушений. Обследование включает: оценку наследственной предрасположенности к диабету, ожирению, гипертонической болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям; антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ, объем талии); лабораторные показатели (определение глюкозы в крови натощак, липидный спектр) и артериальное давление. При отклонении этих показателей от нормы, т.е. наличии настороженности в отношении развития метаболических нарушений, предпочтение должно отдаваться антипсихотикам с низким риском развития метаболических нарушений. Согласно принятым рекомендациям, пациенты, получающие атипичные антипсихотики, нуждаются в регулярной оценке показателей, свидетельствующих о риске развития метаболических нарушений. Учитывая, что резкое нарастание массы тела и развитие метаболических нарушений наиболее вероятны на первых этапах терапии, более пристальный контроль необходим именно на этих этапах (1 раз в месяц), в дальнейшем проведение лабораторных анализов рекомендовано с меньшей частотой.

Так, у пациентов, у которых в процессе проведения терапии антипсихотическими препаратами наблюдается увеличение массы тела более чем на 7% или ухудшение показателей липидного спектра, возрастает опасность развития метаболических нарушений. Частота мониторинга для пациентов, имеющих метаболические нарушения, будет продиктована принципами коррекции конкретного нарушения.

Модуль 2. Образовательные программы для пациентов и мероприятия по минимизации факторов риска

Стратегии уменьшения воздействия факторов риска обменных нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами, должны включать образовательные программы для пациентов и членов их семей, которые должны мотивировать внесение необходимых изменений в образ жизни – отказ от курения, выработку здоровых диетических привычку и необходимый уровень физической нагрузки (Alvarez-Jimenez M., Hetrick S., Gonzalez-Blanch C. et al., 2008). Наряду с этим образовательные программы должны охватывать темы, связанные с заболеванием, ожиданиями от лечения, побочные эффекты препаратов, симптомы и признаки сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Психообразовательная поддержка больных шизофренией также должна включать в себя задачи формирования здорового рациона питания (адекватного по калорийности и количеству свежих овощей и фруктов) и привлечения больных к спортивным занятиям, в том числе и в период их пребывания в стационарах. Исследования показали, что немедикаментозные предприятия регуляции веса терапевтически и экономически эффективны и поэтому должны быть приоритетными, особенно на ранних этапах антипсихотической терапии (Chen C., Chen Y. et al., 2009; Menza M., Vreeland B. et al., 2004). И только в случае, если поведенческая интервенция недостаточна, должно применяться медикаментозное лечение, которое способствует уменьшению веса и коррекции метаболических изменений, вызванных антипсихотическими препаратами.

Модуль 3. Терапевтические подходы при регистрации метаболических нарушений

При решении вопросов о дальнейшей лекарственной терапии пациентов с прибавкой веса большинство рекомендаций признает необходимость рассмотрения вопроса о замене антипсихотика на препарат с низким риском развития метаболических нарушений (зипразидон или аripипразол). Такой подход целесообразен в случаях, когда терапевтический эффект от приема инициального антипсихотика неустойчив.

Но у пациентов с хорошим терапевтическим ответом, а иногда и избирательным откликом именно на конкретный антипсихотик замена лечения может привести к ухудшению психического состояния. Мы считаем, что в этих случаях необходима разработка специализированных терапевтических подходов, нацеленных на коррекцию массы тела на фоне приема успешно зарекомендовавшего себя антипсихотика.

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о возможности использования препаратов для лечения ожирения у пациентов с хорошим эффектом антипсихотической терапии, на фоне которой происходит повышение массы тела. Имеются данные об успешном применении метформина (Wu R., Zhao J., Jin H. et al., 2008; Chen C., Chiu C. et al., 2008; Baptista T., Martinez J. et al., 2006), топирамата (Narula P., Rehan H. et al., 2010; Afshar H., Roohafza H. et al., 2009), амантадина (Deberdt W., Winokur A. et al., 2005; Graham K., Gu H. et al., 2005), омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Ross B. et al., 2004; Kris-Etherton P. et al., 2002), пиколината хрома (McLeod M., Golden R., 2000; Davidson J., Abraham K. et al., 2003).

Метформин – перспективное лекарственное средство для уменьшения обменных нарушений, вызванных антипсихотической терапией (Hasnain M., Vieweg W. et al., 2010). Этот препарат является пероральным антигипергликемическим средством, снижающим содержание глюкозы в крови в основном за счет повышения чувствительности к инсулину печени и периферических тканей, не влияя на секрецию инсулина (Dunn C., Peters D., 1995). Проведенные исследования показали, что метформин может уменьшать вес и нарушения обмена веществ, вызванные антипсихотическими препаратами (Chen C., Chiu C., Huang M. et al., 2008; Hasnain M., Fredrickson S., Vieweg W., 2011). Доза метформина подбирается индивидуально (500–1500 мг/сут.).

Топирамат относится ко второму поколению противосудорожных средств со смешанным ГАМКергическим и антиглутаматергическим действием. В психиатрической практике топирамат используется для того, чтобы препятствовать увеличению веса, связанному с приемом психотропных препаратов. Результаты недавних двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, что данный препарат может предотвратить неблагоприятные метаболические эффекты, индуцированные антипсихотическими препаратами (Narula P., Rehan H., Unni K. et al., 2010; Afshar H., Roohafza H. et al., 2009). С этой целью топирамат применяется в малых дозах (100 мг

в сутки). Низкая доза топирамата дает возможность снизить вероятность развития побочных эффектов метаболического профиля, при этом парестезии (частое нежелательное явление при применении топирамата) регистрируются редко и, как правило, не приводят к отказу от приема препарата.

Амантадин – слабый антагонист NMDA глутаматных рецепторов, который может увеличивать высвобождение дофамина и блокировать обратный захват дофамина, уменьшать выраженность симптомов болезни Паркинсона и экстрапирамидные симптомы, вызванные применением лекарственных средств. Недавнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что амантадин препятствует увеличению веса или способствует потере веса у пациентов, принимающих антипсихотики, при этом не обладает влиянием на психопатологию (Deberdt W., Winokur A. et al., 2005; Graham K., Gu H., Lieberman J. et al., 2005).

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты способствуют улучшению биохимических показателей (Ross B. et al., 2004), снижают уровни триглицеридов (Connor W. et al., 1993), уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, темпы прогрессирования атеросклероза (Kris-Etherton P.M. et al., 2002). Предполагается, что у пациентов с высокими кардиоваскулярными рисками их использование улучшает даже соматическое состояние (Frazure-Smith N. et al., 2004).

Пиколинат хрома способствует нормализации аппетита и уменьшению массы тела (McLeod M., Golden R., 2000; Davidson J., Abraham K. et al., 2003). Возможный механизм действия хрома предположительно связывают с увеличением серотониновой трансмиссии за счет активации периферической чувствительности к инсулину (Horacek J. et al., 1999).

Таким образом, пациенты с психическими заболеваниями входят в группу высокого риска кардио-метаболических расстройств в связи с генетическими предрасположенностями, факторами окружающей среды, образом жизни. Эти риски дополняются еще приемом антипсихотических препаратов. Ведение таких пациентов должно происходить на междисциплинарном уровне и быть направлено на своевременное выявление, мониторингирование и коррекцию метаболических нарушений для улучшения качества помощи пациентам. Использование предложенной модели создает условия для эффективного менеджмента пациентов с психическими расстройствами.

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической терапии // Теоретические и практические аспекты психонейроэндокринологии. – 2012. – С. 11–39.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 312 с.
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2012. – Т. 112. – №9. – С. 90–96.
4. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста // Проблемы психиатрии. – 1962. – № 2. – С. 3–19.
5. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 2. – С. 162.
6. Мосолов С.Н. с соавт. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 3. – С. 75.
7. Шманева Т.М. Метаболические нарушения у пациентов с аффективными расстройствами. Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2012. – 117 с.
8. Afshar H., Roohafza H., Mousavi G. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Psychopharmacology. – 2009. – Vol. 23:157. – P. 62.
9. Allison D., Casey D. Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature // Journal of Clinical Psychiatry. – 2001. – Vol. 62 (suppl. 7). – P. 22–31.
10. Alvarez-Jimenez M., Hetrick S., Gonzalez-Blanch C. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Psychiatry. – 2008. – Vol. 193:101. – P. 7.

11. 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. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 267–272.
12. Baptista T., Martinez J., Lacruz A. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial // *Psychiatry* 2006. – Vol. 51: 192. – P. 6.
13. Baptista T., Reyes D., Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999. Vol. 62. – P. 409–417.
14. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatrie*. – Stuttgart. – 1954. – P. 5.
15. Chen C., Chen Y., Huang Y. Effects of a 10-week weight control program on obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 12-month follow up // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2009. – Vol. 63:17. – P. 22.
16. Chen C., Chiu C., Huang M. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* – 2008. – Vol. 32:925. – P. 31.
17. Colton C., Manderscheid R. Congruencies in increased mortality rates, potential years of life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states // *Prev Chronic Dis.* – 2006. Apr. [serial online].
18. Conley R., Kelly D. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* – 2005. – Vol. 42. – P. 51–60.
19. Connor W. N3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients // W. Connor, C. de Francesco, S. Connor // *Annals of the New York Academy of Science*. – 1993. – Vol. 683. – P. 16–34.
20. Davidson J. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial // J. Davidson, K. Abraham, K. Connor, M. McLeod // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 53. – P. 261–264.
21. Davis J., Chen N., Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
22. Deberdt W., Winokur A., Cavazzoni P. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 13–21.
23. Dunn C., Peters D. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs* –1995. Vol. 49:721. – P. 49.
24. Eder U., Mangweth B., Ebenbichler C. Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat // *American Journal of Psychiatry* – 2001. – Vol. 158(10). – P. 1719–1722.
25. Ekis H. Treatment-resistant schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 511–533.
26. Frasure-Smith N. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes // N. Frasure-Smith, F. Lesperance, P. Julien // *Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55. – P. 891–896.
27. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* 2006. – Vol. 29. – P. 303–319.
28. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* 2006. – Vol. 29. – P. 303–319.
29. Graham K., Gu H., Lieberman J. Double-blind, placebocontrolled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine // *Am J Psychiatry* – 200. – Vol. 162:1744. – P. 6.
30. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry* – 2002 Vol. 51(12). – P. 972–978.
31. Hadda P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2005. – Vol. 19. – P. 16–27.
32. Hasnain M., Fredrickson S., Vieweg W. Metformin for obesity and glucose dysregulation in patients with schizophrenia receiving antipsychotic drugs // *J Psychopharmacol.* 2011. – Vol. 25:715. – P. 21.
33. Hasnain M., Vieweg W., Fredrickson S. Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions // *CNS Drugs* – 2010. – Vol. 24:193. – P. 206.
34. Hasnain M., Vieweg W., Hettema J. et al. The risk of overweight in children and adolescents with major mental illness, *South Med. J.* 101 (2008) 367–372.
35. Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // *Am J Psychiatry* – 1994. – Vol. 151. P. 1409–1416.
36. Hennekens C., Hennekens A., Hollar D. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 1115–1121.
37. Horacek J. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers // J. Horacek, M. Kuzmiakova, C. Hoschl et al. // *Psychoneuroendocrinol.* – 1999. – Vol. 24. – P. 785–787.
38. Jayaram M., Hosalli P., Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. 2, CD005237.
39. Kato M., Gonzalez-Blanco M., Sotelo, J. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study // *American Psychiatric Association Annual Meeting* – San Francisco – 2003. – P. 211–213.
40. Kris-Etherton P. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease // P. Kris-Etherton, W. Harris, L. Appel // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2747–2757.
41. Lee C., Wu K., Habil H. Treatment with olanzapine, risperidone or typical antipsychotic drugs in Asian patients with schizophrenia // *Aust. N. Z. J. Psychiatry* –2006. Vol. 40. – P. 437–445.
42. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* – 2009. – Vol. 166. – P. 152–163.
43. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
44. Littrell K., Petty R., Ortega T. et al. Insulin resistance and Syndrome X among patients with schizophrenia. // *American Psychiatric Association Annual Meeting* – San Francisco – 2003 – P. 167–168.
45. Marinis T., Saleem P., Glue P. Switching to Long-Acting Injectable Risperidone is Beneficial with Regard to Clinical Outcomes, Regardless of Previous Conventional Medication in Patients with Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry* – 2007. Vol. 40(6). – P. 257–63.
46. McEvoy J., Meyer J., Goff D. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 19–32.
47. McLeod M. Chromium treatment of depression // M. McLeod, R. Golden // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 311–314.
48. Menza M., Vreeland B., Minsky S. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program // *J Clin Psychiatry* – 2004. – Vol. 65:471. – P. 7.
49. Narula P., Rehan H., Unni K. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 118:218. – P. 23.
50. Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles // *Molecular Psychiatry*. – 2007.
51. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia, Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. – 2008. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=42460>.
52. Newcomer J., Haupt D. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry* – 2006. – Vol. 51. – P. 480–491.
53. Newcomer J., Haupt D., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. –2002; 59: P. 337–345.
54. Ross B. Delayed vasodilatory response to methylnicotinate in patients with unipolar depressive disorder // B. M. Ross, P. Ward, I. Glen // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 82. – P. 285–290.
55. Ryan M., Collins P., Thakore J. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry* – 2003. – Vol. 160(2):284. – P. 9.
56. Saari K., Lindeman S., Viilo K. et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study // *J. Clin. Psychiatry* 2005. – Vol. 66. – P. 559–563.
57. Sachar E., Kanter S., Buie D. Psychoendocrinology of ego disintegration // *American Journal of Psychiatry* – 1970. – Vol. 126. – P. 1067–1078.
58. Sanger T., Lieberman J., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 79–87.
59. Stroup T., Lieberman J., McEvoy J. For the CATIE Investigators. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic // *Am J Psychiatry* – 2006. – Vol. 163. – P. 611–622.
60. Taylor D., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 416–432.
61. Winkel R., Hert M., Van Eyck D. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder // *Bipolar. Disord.* – 2008. – Vol. 10. P. 342–348.
62. Woodward N., Purdon S., Meltzer H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 89(1–3):211. P. 24.
63. World Federation for Mental Health «Equity and Mental Health». – 2005.
64. Wu R., Zhao J., Jin H. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299. – P. 185–193.

Minimisation of metabolic risks associated with use of atypical antipsychotics

Mazo G.E.¹, Shmaneva T.M.²

¹ St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute. ² St.-Petersburg state university

SUMMARY: Cardio-metabolic risk factors and diabetes mellitus type 2 are highly prevalent in patients with schizophrenia. Decrease of metabolic risks associated with use of atypical antipsychotics is connected with the development of specialised programs. They can prevent and treat metabolic disorders. This article presents a comprehensive approach to the problem and proposes a solution to minimise the risk of metabolic disorders.

KEY-WORDS: adverse metabolic effects; antipsychotics; therapeutic management.

CONTACT: ¹ Galina-mazo@yandex.ru, ² Tatyana-shmaneva@yandex.ru.