

Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы)

Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой обзор литературы, посвященный эпидемиологии, механизмам развития, профилактике и лечению метаболического синдрома (МС) среди больных шизофренией, получающих терапию антипсихотиками. Приведены диагностические критерии МС, принятые различными международными организациями, сведения о механизмах развития этого синдрома, рекомендации по профилактике факторов риска обменных нарушений в данной популяции пациентов, даны общие указания по коррекции антипсихотической терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, психофармакотерапия, антипсихотики второго поколения, атипичные антипсихотики, метаболические нарушения, метаболический синдром, ожирение, гиперлипидемия.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Введение

Метаболический синдром (МС) признан Всемирной организацией здравоохранения важнейшей проблемой глобального здоровья [68]. Метаболический синдром характеризуется рядом клинических признаков и лабораторных находок, среди которых ключевыми являются центральное (абдоминальное) ожирение, увеличение артериального давления (АД),

гипертриглицеридемия, низкое содержание в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также глюкозы в крови натощак. Считается, что для диагностики МС достаточно наличия как минимум трех из перечисленных факторов [32], однако в диагностических указаниях, принятых различными профильными международными организациями (табл. 1), основной упор делается на инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии

Таблица 1. Диагностические критерии метаболического синдрома (адаптировано из [15])

Критерии	ВОЗ	IDF	EGIR	NCEP-ATP III
	СД II плюс как минимум два следующих симптома	Центральное ожирение плюс как минимум два следующих симптома	ИР плюс как минимум два следующих симптома	Как минимум три следующих симптома
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Соотношение обхвата талии/бедер > 0,90 (мужчины), > 0,85 (женщины) либо ИМТ > 30 кг/м ²	Окружность талии с учетом этнической принадлежности. Если ИМТ > 30 кг/м ² , окружность талии не измеряется	Окружность талии ≥ 94 см (мужчины), ≥ 80 см (женщины)	Окружность талии > 102 см (мужчины), > 88 см (женщины)
Триглицериды	≥ 1,7 ммоль/л	> 1,7 ммоль/л либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	≥ 2,0 ммоль/л либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	≥ 1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	< 0,9 ммоль/л (мужчины), < 1,0 ммоль/л (женщины)	< 1,04 ммоль/л (мужчины), < 1,29 ммоль/л (женщины) либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	< 1,0 ммоль/л	< 1,04 ммоль/л (мужчины), < 1,29 ммоль/л (женщины)
Артериальное давление: систолическое АД/диастолическое АД	≥ 140/90 мм рт. ст.	Систолическое АД > 130 мм рт. ст., Диастолическое АД > 85 мм рт. ст. либо получение гипотензивной терапии	≥ 140/90 мм рт. ст. либо получение гипотензивной терапии	130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы в крови натощак	Отклонение от нормы	> 5,6 ммоль/л либо наличие диагноза СД II	≥ 6,1 ммоль/л	> 6,1 ммоль/л
Альбумин в моче	Скорость секреции ≥ 20 мкг/мин либо соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/г	Не включено	Не включено	Не включено

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (1999); IDF – Международная федерация по борьбе с сахарным диабетом (International Diabetes Federation, 2006); EGIR – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999); NCEP-ATP III – Национальная образовательная программа США по холестерину, экспертная группа по лечению взрослых (US National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III, 2001); ИМТ – индекс массы тела; СД II – сахарный диабет второго типа; ИР – инсулинорезистентность.

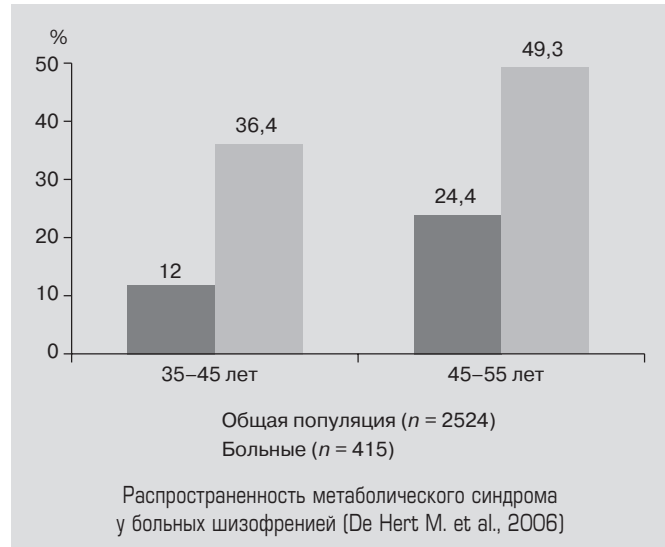
(ГИ) или окружности талии (условный показатель абдоминального ожирения), т. е. на критериях, которые имеют значительную вариабельность в различных этнических группах.

Метаболический синдром и шизофрения: эпидемиология и общие факторы риска

МС затрагивает в общей сложности 15–25 % всей популяции Земли и связан с более чем двукратным увеличением риска внезапной смерти в связи с острым коронарным синдромом или острым нарушением мозгового кровообращения [40]. МС оказывает значительное влияние на финансовое, эмоциональное и психосоциальное благополучие пациентов и членов их семей. МС приводит к повышению риска развития различных психических расстройств, в первую очередь депрессии, и снижению качества жизни. Существует и обратная взаимосвязь: предполагается, что пациенты с хроническими психическими заболеваниями (в частности, с шизофренией) в 2–4 раза чаще страдают МС (см. рисунок; [3, 24]), при этом риск МС у женщин, больных шизофренией, выше, чем у мужчин [49].

Сравнение частоты фоновых проявлений МС у 1460 больных шизофренией в исследовании CATIE со стандартизированной по возрасту, полу и этнической принадлежности выборкой населения США показало существенные различия по всем параметрам, используемым для диагностики МС [46, 49] (табл. 2).

Смертность среди больных шизофренией в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции, причем в большей степени речь идет о смертности от сердечно-сосудистой патологии [43]. Распространенность СД II среди больных шизофренией также превышает таковую в общей популяции в 2–3 раза [23]. Крайне важно отметить, что этот эпидемиологический феномен не зависит от сопутствующей терапии АПП или АВП. Показано, что фармакологически интактные пациенты с шизофренией имеют нарушенную толерантность к глюкозе, увеличенную ИР и повышенную склонность к абдоминальному ожирению по сравнению с психически здоровыми добровольцами [56]. Не менее интересные находки приведены в работах научной группы под руководством



Fernandez-Egea [27, 28]. Исследования этой группы показали, что психически здоровые сиблинги пациентов с шизофренией чаще имеют повышенную ИР, а среди родителей пациентов с шизофреническими психозами чаще выявляется СД II.

Причина развития МС у пациентов с шизофренией является многофакторной [32]. Среди самых важных факторов выделяют терапию АВП, гормональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и ИР, генетическую предрасположенность (в частности, наличие генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к ожирению и полиморфизмом генов лептин-меланокортинового пути, который отчасти объясняет гетерогенность структуры МС у пациентов, получающих АВП, и др.), малоподвижный образ жизни и недостаточную физическую активность, ненадлежащую диету, чрезмерное употребление алкоголя и курение табака. Не менее важным феноменом, характерным как для МС, так и для шизофрении, является хроническое воспаление [39, 53], маркерами которого служат такие показатели, как С-реактивный белок (CRP) и провоспалительные цитокины, например, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и другие. Вероятно, метаболические

Таблица 2. Частота проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией в исследовании CATIE [42]

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
↑ Объем 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
↓ ХВ ЛПВП	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

Стрелки ↑ и ↓ означают увеличение и уменьшение соответствующего показателя.

CATIE – Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (Клиническая эффективность антипсихотической терапии).

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Стандартизованная выборка здоровья популяции США).

расстройства, а также характерные биологические и генетические факторы риска являются неотъемлемыми составляющими хронических психических расстройств, в первую очередь шизофрении, безотносительно проводимой психофармакотерапии.

Общие генетические факторы

Ряд исследователей предполагает наличие общей генетической предрасположенности к МС и шизофрении. Так, в исследовании Hansen et al [36] показано, что аллель высокого риска СД II (rs7903146[T]), обнаруженная в гене фактора транскрипции 7-like 2 (TCF7L2), связана с высоким риском развития шизофрении. Также следует упомянуть генетический полиморфизм гена альфа-1А-адренергического рецептора (ADRA1A), связанный с сердечно-сосудистыми рисками (избыточной массой и гипертонией) у пациентов с шизофренией. Cheng et al. [19] обнаружили положительную взаимосвязь между большим числом диагностических параметров МС и наличием аллели Arg347 гена ADRA1A.

Хроническое воспаление

Во многих исследованиях показано, что субклиническое хроническое воспаление является важной составляющей МС [54]. Несмотря на то что маркеры воспаления в настоящее время не включены в упомянутые выше диагностические критерии, показана их достоверная связь с диагнозом МС. В частности, эта связь обнаружена для CRP, ФНО- α , ИЛ-6, адипонектина и лептина, которые секретируются в висцеральной жировой ткани [64]. Адипоциты людей, страдающих висцеральным ожирением, более интенсивно секретируют упомянутые воспалительные агенты в сравнении с жировой тканью людей без ожирения. Кроме того, инфильтрация жировой ткани макрофагами и усиленная генетическая экспрессия воспалительных факторов предрасполагают к развитию ИР. Существует и обратная взаимосвязь: ИР приводит к дополнительному усилению секреции провоспалительных цитокинов [51]. Секретируемые в адипоцитах гормоны, такие как адипонектин и лептин, участвуют в регуляции энергопотребления в организме, а также метаболизма глюкозы и жиров. Считается, что адипонектин, концентрация которого снижается при увеличении массы жировой ткани, положительно связан с чувствительностью к инсулину (в противовес ИР) и обладает антиатерогенными свойствами за счет подавления синтеза ФНО- α макрофагами. Лептин, в свою очередь, препятствует эффекту инсулина и усиливает воспаление за счет усиления синтеза ФНО- α и ИЛ-6. Новые исследования показывают, что в развитии СД II принимают участие кишечные инкретиновые гормоны: глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид (GIP), который вырабатывается после приема пищи, а также орексигенный гормон грелин, высвобождение которого эндокринными клетками желудка происходит при отсутствии пищи, а подавление – при ее приеме [34, 17, 66]. Как у пациентов с МС, так и у больных шизофренией наблюдается снижение концентрации адипонектина и увеличение секреции лептина, связанное с повышенным содержанием ИЛ-6 и ФНО- α [53]. Эти феномены провоцируют хро-

ническое воспаление, а также связаны с увеличенным риском атеросклероза и ИБС [22, 59].

У пациентов с шизофренией показано увеличение плазменной концентрации CRP, ФНО- α и гомоцистемии [5, 39]. CRP положительно коррелирует с увеличением окружности талии и диастолическим артериальным давлением, а гомоцистемин – с увеличением окружности талии, диастолического АД, систолического АД, триглицеридемией и гипергликемией [67]. Показано, что патологическое увеличение плазменной концентрации ИЛ-6 является предиктором гиперхолестеринемии (как общего ХС, так и фракции ХС ЛПНП) через 12 недель лечения оланзапином [29]. Количество лейкоцитов является достаточно «грубым» маркером хронического воспаления. Показана положительная связь между незначительным лейкоцитозом, гипергликемией и увеличением окружности талии в течение 24-недельного лечения палиперидоном [53].

Поведенческие факторы

У больных шизофренией часто наблюдается склонность к малоподвижному образу жизни, отсутствию физических нагрузок, ненадлежащая диета, увеличенное потребление алкоголя и табака [3, 20]. Отчасти это объясняется негативной симптоматикой шизофрении, например, абुлией и мотивационными нарушениями, однако нельзя не учитывать избыточную седацию, являющуюся нежелательным эффектом антипсихотической терапии. Клиницисты нередко недооценивают важность табакокурения среди пациентов шизофренией. Курение вызывает индукцию печеночных ферментов и значительно влияет на фармакокинетику многих психотропных средств (в частности, курящим больным требуются увеличенные в 1,2–1,5 раза дозы оланзапина и клозапина по сравнению с дозами для некурящих) [65].

Терапия антипсихотиками второго поколения

Терапия антипсихотиками в настоящее время является основным средством лечения больных шизофренией. Во множестве исследований показано, что терапия АПП или АВП способствует снижению выраженности психических расстройств, смертности, числа госпитализаций и суицидальных попыток. По сравнению с АПП АВП вызывают меньше экстрапирамидных побочных явлений, а также, вероятно, способствуют улучшению в когнитивной и аффективной сферах [6, 8]. По этим причинам в последние два десятилетия отмечается значительное увеличение случаев использования АВП в психиатрической практике. Тем не менее есть данные о том, что все АВП в большей степени, чем АПП, способствуют прибавке массы тела и развитию МС, при этом особенно выраженные метаболические побочные эффекты наблюдаются при приеме клозапина и оланзапина. По относительному риску развития МС антипсихотики второго поколения можно распределить следующим образом: 1) клозапин (наибольший риск); 2) оланзапин; 3) кветиапин; 4) рисперидон/палиперидон; 5) арипипразол; 6) ziprasidon (наименьший риск) (адаптировано из [37]). Подробный анализ частоты и выраженности конкретных метаболических побочных эффектов, характерных для АВП, неоднократно

приводился нами ранее [9–12]. Результаты отечественного эпидемиологического исследования согласуются с данными зарубежных исследований относительно риска увеличения веса, развития СД II и дислипидемии среди пациентов, получающих лечение АВП (в первую очередь, клозапином и оланзапином). По итогам работы был составлен рейтинг антипсихотиков по частоте развития МС: клозапин (37,1 %), оланзапин (31,0 %), рисперидон (23,8 %), амисульприд (18,4 %), кветиапин (16,7 %), галоперидол (15,7 %) [6].

Распространенность МС у пациентов с первым психотическим эпизодом, получающих антипсихотики, оценивается приблизительно в 10 % с использованием критериев NCEP-ATP III и в 18 % с использованием критериев IDF (см. табл. 1, [63, 58]). Предполагается, что особенно подвержены метаболическим побочным эффектам АВП дети и подростки в возрасте до 16 лет. Так, в недавнем исследовании Goeb et al. [31] показано увеличение процентиля ИМТ до 29,3 среди подростков, получающих терапию рисперидоном как минимум в течение 6 месяцев.

Предполагаемый механизм опосредованной антипсихотиками прибавки массы тела является сложным и многофакторным. Антагонизм к серотониновым рецепторам 5HT-2C связан с повышением ИР и снижением потребления глюкозы в поперечно-полосатой мускулатуре, а также с увеличенным риском развития СД II. Гистаминовые H1- и H3-рецепторы являются медиаторами потребления энергии, а гистаминовые агонисты способны уменьшать склонность к набору массы тела. АВП с антигистаминергической активностью приводят к понижению скорости метаболизма (а также сопутствующей седации) за счет блокады H1-рецепторов [4]. Даже у больных без всякой предрасположенности к диабету некоторые антипсихотики могут вызывать повышенную секрецию бета-клеток, постпрандиальную гипергликемию, сахарозависимое повышение инсулинотропных пептидов и другие признаки ИР, свидетельствующие о дисметаболических нарушениях и повышении риска сердечно-сосудистых расстройств [25]. В некоторых исследованиях при приеме некоторых АВП было обнаружено изменение содержания адипозопродуктивных гормонов: повышение уровня лептина и снижение адипонектина [13, 14, 35].

В ряде близнецовых исследований обнаружена генетическая вариабельность опосредованной антипсихотиками прибавки массы тела. Например, в исследовании Reynolds et al. [62] обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм в области 66G/C гена HTR2C, кодирующего серотониновый рецептор 5HT-2C, связан с замещением одной аминокислоты в белке рецептора и большей вероятностью прибавки массы тела на фоне терапии 5HT-2C-антагонистами. Также обнаружена схожая связь между определенными вариантами полиморфизма гена, кодирующего дофаминовый D2-рецептор (DRD2), гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и гена альфа-1A-адренергического рецептора (ADRA1A), упомянутого выше [44]. В настоящее время эти находки имеют исключительно гипотетический характер. Интересной областью для изучения являются функциональные системы, регулирующие аппетит и насыщение. Так, известно, что лептиновая система участвует в регуляции аппетита и потребления энергии в организме,

действуя на меланокортиновую систему (альфа-меланоцитстимулирующий гормон, агутти-связанный пептид) и нейропептид Y. Предполагается, что некоторые варианты полиморфизма генов лептина LEP и лептинового рецептора LEPR связаны с увеличенным риском развития МС [38].

В исследовании Kim et al. [42] обнаружено, что клозапин («эталонный» АВП) изменяет активность функциональной системы AMPK-ACC-CPT1 (АМФ-активируемая протеинкиназа – ацетил-СоА-карбоксилаза – карнитин-пальмитоилтрансфераза 1) во фронтальной коре головного мозга крыс. Эта находка позволяет предположить, что клозапин влияет на систему регуляции липидного обмена в центральной нервной системе. Важно отметить, что пока эти данные применимы только к животным моделям.

Назначение любого антипсихотика (например, при первом психотическом эпизоде) следует проводить после тщательного анализа рисков и преимуществ как АПП, так и АВП, оценки текущего метаболического статуса пациента и прогноза заболевания. Нередко попытка замены эффективного антипсихотика на отдаленном этапе терапии в связи с возникшими метаболическими осложнениями способствует эскалации психотической симптоматики [6]. Если во время первого психотического эпизода у пациента уже наблюдается метаболический синдром, то в качестве препаратов первой линии следует рассматривать АПП (например, трифлуоперазин, галоперидол, зуклопентиксол и др.), так как их профиль метаболических побочных эффектов гораздо более благоприятен, чем таковой у всех АВП. Существует и альтернативная точка зрения – так, Saddichha et al. [63] рекомендуют начинать лечение с короткого (6 недель) курса терапии АВП с последующей заменой на АПП в случае, если по истечению вводного периода лечения риск развития МС у пациента рассматривается как высокий.

В последнее время опубликовано множество исследований, посвященных сочетанному применению различных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении [7]. С одной стороны, Correll et al. [21] показали, что одновременное назначение нескольких антипсихотиков у больных шизофренией связано со значительно более высокой распространенностью МС (50 %) по сравнению с пациентами, получающими монотерапию (34 %). С другой стороны, не исключено, что существуют отдельные «метаболически благоприятные» комбинации АВП. Так, в исследовании Fleischhacker et al. [30] показано, что комбинирование клозапина и арипипразола приводит к уменьшению триглицеридемии, уровня ХС ЛПНП, ИМТ и окружности талии, а также негативных симптомов у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и МС. Вероятно, это связано с тем, что арипипразол является частичным агонистом дофаминовых D2-рецепторов (в том числе периферических), способен снижать симпатический тонус и нивелировать анаболические эффекты клозапина. Вместе с тем в одном исследовании у мужчин арипипразол повышал по сравнению с контрольной группой содержание ФНО-α как натощак, так и после приема пищи, что может свидетельствовать об усилении провоспалительных реакций, в том числе за счет недостаточной активности адипоцитарного гормона – адипонектина [25].

Скрининг, профилактика и лечение метаболического синдрома в популяции больных шизофренией

Специалисты, работающие в сфере психического здоровья, подчас недооценивают метаболические риски психотропной терапии, особенно у пациентов, получающих многолетнюю терапию АВП. Важные метаболические и физикальные параметры нередко остаются без внимания у пациентов, длительно наблюдающихся в амбулаторной психиатрической службе. Например, в исследовании Holt et al. [38], проведенном в Великобритании, показано, что в течение 12 месяцев лишь у 32 % пациентов с шизофренией проводится регулярное измерение АД, у 16 % – измерение гликемии, у 9 % – оценка липидного профиля, и лишь у 2 % (sic!) – взвешивание. По данным этих авторов, менее 50 % стационарных пациентов и менее 25 % амбулаторных пациентов соглашались на физикальный осмотр. Приведенные данные свидетельствуют о том, что клиницисты нередко недооценивают важность регулярного скрининга метаболических побочных эффектов в этой когорте пациентов, для которой характерна низкая комплаентность и пренебрежение своим физическим здоровьем.

Скрининг метаболических, физикальных и поведенческих параметров следует проводить как до назначения, так и во время приема психотропных средств. Основные скрининговые мероприятия и рекомендуемые промежутки между обследованиями приведены в табл. 3. Во-первых, при каждом визите в клинику следует измерять АД, частоту сердеч-

ных сокращений (ЧСС), окружность талии и массу тела. Для пациентов с хроническими психическими расстройствами и МС рекомендуется не допускать повышения уровня ХС ЛПНП выше 130 мг/дл. У пациентов, страдающих коморбидными соматическими заболеваниями (СД II, ИБС, аневризма брюшной аорты, структурная патология периферических артерий и др.) рекомендуемый уровень ХС ЛПНП не должен превышать 100 мг/дл. Очень важно измерить ферментемию (аланинотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)) до назначения антипсихотиков, чтобы выявить пациентов, имеющих высокий риск гепатотоксичности и жирового гепатоза [45]. Аланинотрансфераза является предиктором нераспознанной патологии паренхимы печени, а высокий уровень ГГТ имеет корреляцию с СД II, ИР, алкоголизмом и ИБС [57]. Оценка новых малоизученных биомаркеров МС (плазменный гомоцистеин, плазменная мочевина, высокочувствительный С-реактивный белок и др.) в настоящее время является желательной, но клиническая применимость этих лабораторных показателей сегодня изучена в недостаточной степени.

Основные рекомендации по профилактике и лечению метаболического синдрома (адаптировано из [33])

- Модификация диеты:
 - ограничение потребления насыщенных жиров (красное мясо, яичные желтки, жареные продукты);
 - потребление низкокалорийной пищи;
 - потребление свежих овощей и фруктов.

Таблица 3. Расписание мониторинга метаболических и физикальных показателей, а также факторов образа жизни у пациентов с хроническими психическими расстройствами (адаптировано из [12, 23, 52, 55])

Временная точка	Рекомендуемые мероприятия
Исходный уровень	1. Сбор анамнеза: сердечно-сосудистые заболевания, семейный анамнез, курение, физическая активность, диета
	2. Физикальное обследование: АД, масса тела, окружность талии, ИМТ
	3. Лабораторное обследование: гликемия натощак, липидный профиль (ХС общий, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды), АЛТ, ГГТ, АСТ*
	4. Психосообразование: рекомендации в отношении диеты, физической активности, курения
	5. Выбор психотропных средств: необходимо учесть профиль кардиометаболических побочных эффектов для каждого препарата
	6. Направление к врачу-терапевту/эндокринологу, если обнаружено по меньшей мере одно отклонение на этапе 2 и (или) три отклонения на этапе 3
Неделя 6	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
	Пересмотр выбора психотропных средств для пациентов с более чем 7-процентной прибавкой массы тела за период наблюдения
Неделя 12	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
Неделя 52	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
Через 1 год наблюдения	Если лабораторные показатели остаются в пределах нормы, повторять этапы 2, 3 и 4 ежегодно

* АСТ — аспартатаминотрансфераза.

- Умеренная (динамическая) физическая активность в течение 30–45 минут в день, 3–4 раза в неделю (бег трусцой, плавание, кардиотренажеры).

- Контроль АД с помощью гипотензивных средств (например, бета-адреноблокаторов) – удержание АД на уровне 140/80 мм рт. ст.

- Контроль липидемии с помощью диеты и приема статинов: удержание уровней ХС ЛПНП натошак < 3 ммоль/л, ХС ЛПВП натошак > 1 ммоль/л, триглицеридов < 20 ммоль/л.

В дополнение к приведенным выше рекомендациям существуют варианты медикаментозного лечения МС. Маауан et al. [47] опубликовали мета-анализ 32 рандомизированных контролируемых исследований медикаментозных вмешательств, направленных на снижение массы тела у пациентов с ожирением, которое развилось на фоне антипсихотической терапии. Авторы предложили следующий ряд препаратов, в котором способность к снижению массы тела убывает от первого к последнему: метформин, D-фенфлурамин, сибутрамин, топирамат, ребоксетин, амантадин, низатидин, орлистат, комбинация метформина и сибутрамина, фамотидин, декстроамфетамин, флуоксетин, розиглитазон. Наиболее эффективным средством, способствующим снижению массы тела и увеличению чувствительности тканей к инсулину у пациентов с ожирением, получающих антипсихотики, признан метформин [50, 61]. Важно отметить, что метформин способствует снижению массы тела только у пациентов с уже имеющимся ожирением. Он не предотвращает набор массы тела, если его назначить одновременно с АВП [56].

Бариатрическая хирургическая операция, как правило, рекомендуется пациентам с морбидным ожирением и ИМТ в диапазоне 35–39 кг/м² при наличии хотя бы одного коморбидного заболевания, связанного с ожирением, либо пациентам с ИМТ > 40 кг/м² без каких-либо коморбидных заболеваний [15]. Важно отметить, что подобное хирургическое вмешательство приводит к уменьшению площади всасывания в ЖКТ. Постоперационная фармакокинетика антипсихотиков и других психотропных средств у этих больных в настоящее время не изучена.

Заключение

Повышенная смертность и соматическая заболеваемость при шизофрении осложняются необходимостью длительного приема антипсихотической фармакотерапии, что ассоциируется с риском развития дисметаболических нарушений, которые дополнительно могут снижать продолжительность и качество жизни больных. Патофизиологические механизмы более частого повышения массы тела и развития ИР при применении некоторых АВП остаются недостаточно ясными. Сочетание шизофрении и МС является сложным клиническим феноменом, который обусловлен взаимодействием генетических, фармакологических, воспалительных, эндокринных и поведенческих факторов. Однако возникающие в процессе антипсихотической фармакотерапии метаболические симптомы лишь отчасти могут быть объяснены наследственной предрасположенностью, особенностями пищевого поведения, длительностью заболевания и проводимой терапии, индексом массы тела, курением, недостаточной физической активностью и другими факторами, позволяя предположить, что некоторые АВП вносят независимый вклад в развитие МС, в частности, путем изменения генетической экспрессии синтеза жирных кислот в клетке и холестерина [48].

Важность регулярной оценки, профилактики и лечения метаболических нарушений у психотических пациентов заключается не только в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертности. Надлежащий контроль метаболических нарушений также улучшает комплаентность и снижает распространенность и тяжесть сопутствующих депрессивных симптомов. В идеальной ситуации больные шизофренией с МС должны наблюдаться полипрофессиональной бригадой специалистов, включающей психиатра, диетолога, социального работника и врача-интерниста. Будущие исследования следует направить на разработку антипсихотиков с благоприятным профилем метаболических побочных эффектов, а также на оценку переносимости и эффективности средств, способствующих снижению массы тела, например, метформина, в популяции пациентов с хроническими психическими расстройствами.

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика, 2007. – 312 с.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Соц. клин. психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 89–99.
3. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клин. рук-во / пер с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.
4. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис. – 2004. – 167 с.
5. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
6. Мосолов С.Н. и соавт. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
7. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
8. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бином, – 2002. – 624 с.
9. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–171.
10. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Соц. клин. психиатрия. – 2008. – Т. 18. – С. 75–90.
11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention // Circulation. – 2009. – Vol. 120, No 16. – P. 1640–1645.
13. Bai Y.M., Chen J.Y., Yang W.S., et al. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, No 12. – P. 1834–1839.
14. Birkenaes A.B., Birkeland K.J., Friis S. et al. Hormonal markers of metabolic dysregulation in patients with severe mental disorders after olanzapine treatment under real-life conditions // J Clin Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 29, No 2. – P. 109–116.
15. Blackburn G.L., Hutter M.M., Harvey A.M. et al. Expert panel on weight loss surgery: executive report update // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17, No 5. – P. 842–862.
16. Bloomgarden Z.T. Definitions of the insulin resistance syndrome. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 824–830.
17. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action // Cell Metab. – 2013. – Vol. 17, No 6. – P. 819–837.
18. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2087–2094.
19. Cheng C., Chiu H.J., Loh el-W. et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 36, No 1. – P. 205–210.

20. Connolly M., Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11. – P. 125–132.
21. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 89, No 1–3. – P. 91–100.
22. De Boer M.D. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, No 2. – P. 379–386.
23. De Hert M.A., Dekker J.M., Wood D. et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, No 6. – P. 412–424.
24. De Hert M.A., van Winkel R., Van Eyck D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication // *Schizophr Res*. – 2006. – Vol. 83, No 1. – P. 87–93.
25. Ebdur B.H., Knop F.K., Madsen A., et al. Glucocorticoid Hormones and Cardiovascular Risk Markers in Antipsychotic-Treated Patients // *J Clin Psychiatry* 2014. – Vol. 75, No 9. – P. 899–905.
26. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, No 19. – P. 2486–2497.
27. Fernandez-Egea E., Bernardo M., Parellada E. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2008. – Vol. 103, No 3. – P. 110–113.
28. Fernandez-Egea E., Miller B., Bernardo M. et al. Parental History of Type 2 Diabetes in Patients with Nonaffective Psychosis // *Schizophr Res*. – 2008. – Vol. 98, No 1–3. – P. 302–306.
29. Fernandez-Egea E., Miller B., Garcia-Rizo C. et al. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis // *J Clin Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 31, No 2. – P. 154–159.
30. Fleischacker W.W., Heikkinen M.E., Olie J.P. et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13, No 8. – P. 1115–1125.
31. Goeb J.L., Marco S., Duhamel A. et al. [Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia] (на французском языке) // *Encephale*. – 2010. – Vol. 36, No 3. – P. 242–252.
32. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No 3. – P. 433–438.
33. Gurnell M. *Endocrinology (Medical Masterclass)*. – Second ed. – Royal College of Physicians. – 2008. – 201 p.
34. Gutniak M., Orskov C., Holst J.J., et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus // *N Engl J Med*. – 1992. – Vol. 326, No 20. – P. 1316–1322.
35. Hang Z.J., Yao Z.J., Liu W. et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels: magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 184, No 1. – P. 58–62.
36. Hansen T., Ingason A., Djurovic S. et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 1, No 70. – P. 59–63.
37. Ho C.S., Zhang M.W., Mak A., et al. Metabolic syndrome in psychiatry: advances in understanding and management // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2014. – Vol. 20. – P. 101–112.
38. Holt R.I., Abdelrahman T., Hirsch M. et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24, No 6. – P. 867–873.
39. Hope S., Melle L., Aukrust P. et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor // *Bipolar Disord*. – 2009. – Vol. 11, No 7. – P. 726–734.
40. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome // *IDF*. – 2006. – 24 p.
41. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Med*. – 2011. – Vol. 9, No 48. – P. 1–13.
42. Kim M.K., Kim S.H., Yu H.S. et al. The effect of clozapine on the AMPK-ACC-CPT1 pathway in the rat frontal cortex // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2012. – Vol. 15, No 7. – P. 907–917.
43. Koponen H.J., Hakko H.H., Saari K.M. et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 2. – P. 262–267.
44. Lee A.K., Bishop J.R. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12, No 7. – P. 999–1016.
45. Lee D.H., Blomhoff R., Jacobs D.R. Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? // *Free Radic Res*. – 2004. – Vol. 38, No 6. – P. 535–539.
46. 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. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
47. Maayan L., Vakhrusheva J., Correll C.U. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35, No 7. – P. 1520–1530.
48. Mann S., Chintoh A., Gacca A. et al. Chronic olanzapine administration in rats: effect of route of administration on weight, food intake and body composition // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol. 103, No 4. P. 717–722.
49. 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. – Vol. 80. – P. 19–32.
50. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Goldstein B.I. et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24, No 1. – P. 69–81.
51. McLaughlin T., Abbasi F., Lamendola C. et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, No 23. – P. 2908–2912.
52. Mitchell A.J., Delafon V., Vancampfort D. et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices // *Psychol Med*. – 2012. – Vol. 42, No 1. – P. 125–147.
53. Na K.S., Kim W.H., Jung H.Y. et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No 2. – P. 295–300.
54. Newcomer J.W. et al. Metabolic syndrome and mental illness // *Am J Manag Care*. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 7. – P. 170–177.
55. Oh H.J., Kim T.H., Sohn Y.W. et al. Association of serum alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Korean J Hepatol*. – 2011. – Vol. 17, No 1. – P. 27–36.
56. Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 3, No 5. – P. 141–162.
57. Park S.H., Kim B.I., Yun J.W. et al. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2004. – Vol. 19, No 6. – P. 694–698.
58. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. CAFE Investigators. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr Res*. – 2009. – Vol. 111. – P. 9–16.
59. Phillips C.M., Perry I.J. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. Vol 98(10). – P. E1610–1619.
60. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology // *Nutr Clin Pract*. – 2009. – Vol. 24, No 5. – P. 560–577.
61. Prahara S.K., Jana A.K., Goyal N. et al. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 71, No 3. – P. 377–382.
62. Reynolds G.P., Templeman L.A., Zhang Z.J. The role of 5-HT_{2C} receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No 6. – P. 1021–1028.
63. Saddichha S., Manjunatha N., Ameen S. et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized double-blind controlled, short-term prospective study // *Schizophr Res*. – 2008. – Vol. 101, No 1–3. – P. 266–272.
64. Sutherland J.P., McKinley B., Eckel R.H. The metabolic syndrome and inflammation // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2004. – Vol. 2, No 2. – P. 82–104.
65. Tsuda Y., Saruwatari J., Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, No 3. Электронная публикация
66. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L. et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr Rev*. – 2004. – Vol. 25(3). – P. 426–457.
67. Vuksan-Cusa B., Sagud M., Jakovljevic M. et al. Association between C-reactive protein and homocysteine with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia // *Nord J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 67, No 5. – P. 320–325.
68. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *World Health Organization*. – 1999. – 66 p.

Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review)

P.V. Alfimov, P.V. Ryvkin, M.Y. Ladyzhensky, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry

SUMMARY. This publication provides an overview of literature on epidemiology, pathological mechanisms, prevention, and treatment of metabolic syndrome (MS), as well as other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. The paper provides diagnostic criteria of MS, adopted by various international organizations, recommendations for prevention of risk factors of metabolic disorders in this population, as well as general guidelines on correction of antipsychotic therapy.

KEY WORDS: schizophrenia, psychopharmacotherapy, second-generation antipsychotics, atypical antipsychotics, metabolic disorders, metabolic syndrome, obesity, hyperlipidemia.

CONTACT: profmosolov@mtu-net.ru