

УДК 616.89–085:615.214(048.8)

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Общий уровень заболеваемости соматическими расстройствами у больных шизофренией, как известно, выше, чем в целом в популяции. Высокая распространенность ожирения, курения и употребления алкоголя у больных шизофренией способствует тому, что продолжительность жизни в этой группе на 20% меньше, чем в популяции (35). Коморбидными с шизофренией считаются дислипидемия, рак, сахарный диабет II типа и сердечно-сосудистые заболевания. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией в сравнении с общей популяцией суммированы в табл. 1. 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 приема 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 (68). 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 другие 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 набора веса является основной причиной рецидива и повторных госпитализаций (131).

В результате все более широкого распространения нового поколения антипсихотиков увеличение веса при длительной терапии становится преобладающим побочным эффектом. Однако, часто увеличение веса игнорируется практическими врачами, так как по сравнению с другими побочными симптомами традиционных нейролептиков кажется неспецифическим и «нормальным». Основанием для такого подхода служит широкая распространенность ожирения в общей популяции. Например, в США каждый второй взрослый (это 97 млн. чел.!) страдает избыточным весом или ожирением (130). Хорошо известно, что избыточная масса тела существенно повышает риск заболеваемости по следующим категориям: гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые болезни, инсульт, желчнокаменная болезнь, остеоартриты, ночное апноэ и респираторные болезни, а также рак эндометрия, молочной железы, простаты и толстого кишечника. В частности, риск развития

Таблица 1

### Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией в сравнении с общей популяцией (129)

- ↑ 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
- ↓ COMPLAINTность
- ↓ Экономические возможности

диабета II 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 избыточный вес считаются мультифакторными заболеваниями, связанными с влиянием окружающей среды, наследственностью, психологическими и физиологическими факторами.

Для сравнительной оценки веса тела в настоящее время часто используется так называемый индекс массы тела (body mass index – BMI). Формула расчета достаточно проста, что позволяет применять его в широкой клинической практике. Вес тела в килограммах делится на рост в метрах в квадрате. По данным ВОЗ избыточным считается вес при  $BMI \geq 25 \text{ кг/м}^2$ , а при  $BMI \geq 30 \text{ кг/м}^2$  диагностируется ожирение. Уровень смертности при развитии ожирения резко возрастает (2, 3, 133) особенно при избыточном висцеральном (абдоминальном) жире (37). Абдоминальный тип ожирения, который определяется по увеличению объема талии и сопровождается повышением уровня триглицеридов в крови, в настоящее время является основным критерием метаболического синдрома (МС) (табл. 2).

Все антипсихотики могут вызывать увеличение веса в той или иной степени. Под фармакогенным увеличением веса принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более 5–7% в период его применения, приводящий к отказу от режима приема 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 получаемой ими 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 веса. Из этих 60% больше половины (54%) счи-

- увеличение объема талии ( $\geq 102 \text{ см}$  у мужчин и  $\geq 88 \text{ см}$  у женщин)  
Плюс 2 или более критериев из следующих:
- Триглицериды  $\geq 150 \text{ мг/дл}$  или  $1,7 \text{ ммоль/л}$
- Холестерин высокой плотности (ХВП) ( $< 40 \text{ мг/дл}$  или  $1,0 \text{ ммоль/л}$  у мужчин и  $< 50 \text{ мг/дл}$  или  $1,2 \text{ ммоль/л}$  у женщин)
- Артериальное давление (- систолическое  $\geq 130 \text{ мм рт.ст.}$ ; - диастолическое  $\geq 85 \text{ мм рт.ст.}$ )
- Сахар крови натощак ( $\geq 100 \text{ мг/дл}$  или  $6,5 \text{ ммоль/л}$ )

тали увеличение веса наиболее трудным для коррекции побочным явлением.

Помимо увеличения веса, прием 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 табл.2. МС у больных шизофренией встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции (рис. 1). Сравнение частоты фоновых проявлений метаболического синдрома у 1 460 больных шизофренией в исследовании CATIE со стандартизированной по возрасту, полу и этнической принадлежности выборки населения США показало существенные различия по всем параметрам (табл. 3). Схожесть коморбидных заболеваний и проявлений МС до настоящего времени является предметом обсуждения. Однако работы последнего времени все чаще обнаруживают причинно-следственную связь между применением атипичных антипсихотиков и МС. Настоящий обзор посвящен анализу различных сторон данной проблемы.

### Увеличение веса

Повышение веса, связанное с применением классических нейролептиков, было описано вскоре после их появления в клинической практике (75, 110). При этом увеличение массы тела не зависело от лекарственной формы препарата и

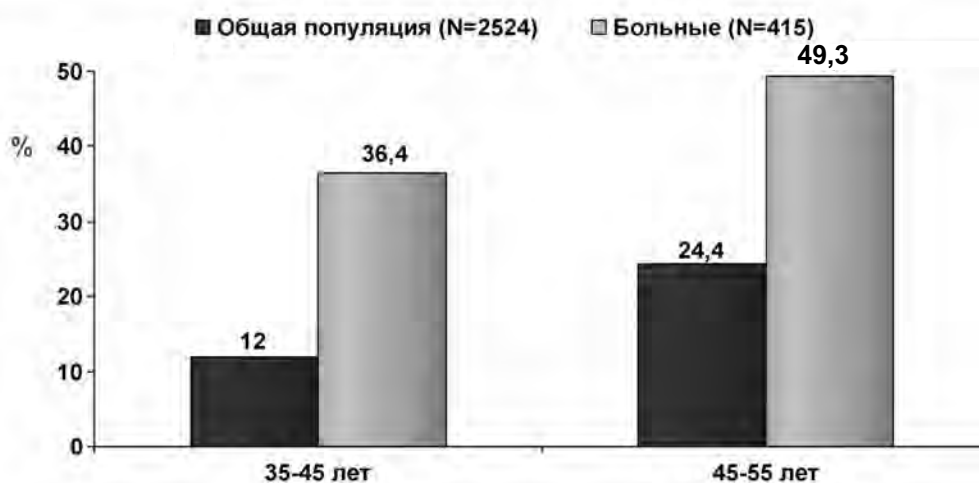


Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома у больных шизофренией (34)

## Частота проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией в исследовании CATIE (90)

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
↓ 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

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

наблюдалось как при использовании таблетированных, так и пролонгированных форм нейролептиков (42, 66). Проблема, однако, не привлекала пристального внимания исследователей, так как 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. D.V.Allison и соавт. (2, 3) провели мета-анализ 81 исследований по оценке влияния классических (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, молиндон, тиоридазин) и атипичных антипсихотиков (клозапин, оланзапин, рисперидон, зипрасидон) на массу тела (рис. 2). Анализ проводился через 10 недель терапии. Прием практически всех нейролептиков сопровождался повышением веса. Среднее увеличение веса при применении атипичных антипсихотиков было выше, чем при классических нейролептиках. Атипичные антипсихотики в значительной степени различались между собой по возможности вызывать повышение массы тела. Наиболее выраженная прибавка веса отмечалась при применении клозапина и оланзапина.

Многие исследователи сообщали об увеличении веса при лечении клозапином (8, 21, 81, 90, 128). В двух исследованиях была обнаружена корреляция между увеличением веса и клиническим эффектом (81, 83). Другим авторам не удалось выявить различий по частоте данного побочного симптома между группой респондеров и нон-респондеров (128), более чем у 10% больных в этом ретроспективном анализе в течение года терапии прибавка в весе составила более 60%. В исследовании M.Hammer и соавт. (62) у 37,5% больных набор веса в течение

первых 12 недель терапии клозапином превышал 10% по отношению к фоновым показателям. Максимальная прибавка веса на клозапине составила 9,2 кг, а при применении галоперидола – 4,0 кг. В нескольких работах было показано, что увеличение веса при длительном лечении клозапином происходит постоянно, во всяком случае в течение первого года терапии (38, 128, 136). В 5-летнем натуралистическом исследовании D.C.Henderson и соавт. (56) с 6-месячным интервалом измеряли вес и лабораторные показатели у 82 амбулаторных больных шизофренией и шизоаффективным психозом, получавших клозапин. В процессе лечения статистически значимое нарастание массы тела продолжалось до 46 месяца терапии. При этом увеличение веса коррелировало с увеличением в плазме крови уровня холестерина и триглицеридов. В другом исследовании у 93 терапевтически резистентных больных шизофренией измеряли вес ежемесячно на протяжении 4 месяцев приема клозапина (59). 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 демонстрировали большее увеличение веса к концу исследования.

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

По сравнению с традиционными нейролептиками (галоперидол, перфеназин) рисперидон вызывал увеличение веса в 2 раза чаще (27, 39, 61). В большом сравнительном исследовании различных дозировок препарата, включавшем 1 362 пациента, рисперидон по сравнению с галоперидолом значитель-

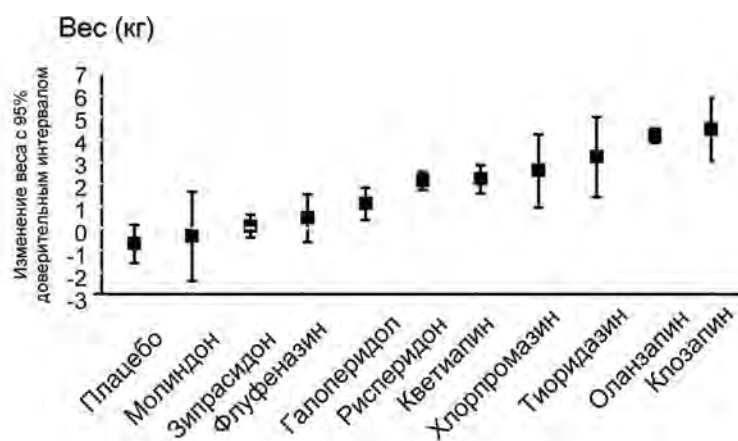


Рис. 2. Изменение массы тела при применении различных антипсихотиков по сравнению с плацебо в течение 10 недель (мета-анализ) (1, 2)

но больше повышал вес больных при использовании всех дозировок (4, 8 и 12 мг) (108). Мета-анализ 11 ранних двойных слепых исследований показал, что в среднем за 8–12 недель терапии рисперидоном увеличение веса составляет 2–3 кг (119). Ретроспективная оценка 39 взрослых пациентов с психической задержкой, которые принимали рисперидон в реабилитационном центре, показала, что у 37 из 39 пациентов отмечалось увеличение веса, в среднем на 8,3 кг за 2 года терапии (28). 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 (89). К концу исследования в группе рисперидона наблюдалось большее увеличение веса ( $p < 0,001$ ). При этом статистической значимости увеличение веса достигало уже в течение первых 2 месяцев лечения. В среднем масса тела повышалась на 1,2 кг в месяц. Клинически значимое увеличение массы тела (то есть более 7% от начального веса) 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 веса в процессе лечения. При анализе ряда двойных слепых плацебо контролируемых исследований выяснилось, что оланзапин значительно чаще вызывает прибавку веса, чем галоперидол или плацебо (12). Уже через 6 недель терапии среднее увеличение массы тела на оланзапине составило 4,1 кг по сравнению с 2,3 кг в группе галоперидола (125). Эти результаты были получены при обобщении данных нескольких двойных слепых исследований, насчитывающих 1 996 пациентов. В небольшом исследовании S.Gupta и соавт. (50) средний набор веса через 7 месяцев терапии оланзапином составил 10 кг. В двойном слепом сравнительном исследовании оланзапин повышал массу тела в 2 раза больше, чем рисперидон (29). При этом набор веса не зависит от применяемой дозы и сохраняется в

течение всего периода применения оланзапина (11, 136). В некоторых исследованиях показано, что набор веса при приеме препарата продолжается до 30 недель терапии и возможно далее, в то время как при приеме рисперидона через 8 недель масса тела обычно стабилизируется (136). В проспективном натуралистическом исследовании сравнивали 2 967 амбулаторных больных, принимавших оланзапин, и 821 больных, принимавших другие антипсихотики (46). 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 (76). 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 веса. Отсутствовала корреляция между дозой препарата и увеличением веса. В двойном слепом исследовании применения оланзапина при мании 150 больных с диагнозом биполярное расстройство рандомизированно получали оланзапин от 5 до 20 мг/сут ( $n=55$ ) или плацебо ( $n=60$ ) в течение 4 недель (124). 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/сут у 23 больных с обсессивно-компульсивным расстройством, резистентных к серотонинергическим антидепрессантам, наиболее частыми побочными симптомами были увеличение веса и седация (15).

К сожалению, не лишен способности повышать массу тела еще один атипичный антипсихотик – кветиапин. Хотя в первичном мета-анализе D.V.Allison и соавт. (2, 3) кветиапин отсутствовал, данные многочисленных двойных слепых исследований по среднему набору веса в течение 10 недель терапии позволяют поместить этот препарат в этой шкале рядом с рисперидоном (рис. 2) (7, 16, 118) Так, в 6-

недельном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 109 больных шизофренией при применении кветиапина увеличение веса более 7% от изначального отмечалось у 25% пациентов по сравнению с 1% в группе плацебо, соответственно средняя прибавка веса к концу курса терапии составила 5,5 кг и 0,5 кг (17). Среднее увеличение веса в исследовании L.A.Arvanitis, B.G.Miller (7), 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 веса на 0,8 кг в группе плацебо. В исследовании J.G.Small и соавт. (118) 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 веса прекращается после 8 недель терапии, и среднее увеличение веса через год составляет около 2 кг (19, 67, 112).

Контролируемые исследования зипрасидона показали, что препарат связан с минимальным набором веса у большинства пациентов. В регистрационных исследованиях увеличение веса более 7% отмечалось у 9% больных, а среднее увеличение веса при дозе 80 мг/сут составило около 1 кг через 6 недель терапии (33, 71). В длительных исследованиях через год терапии при использовании любых дозировок зипрасидона происходило снижение массы тела в среднем на 3 кг (5, 32).

Другим препаратом, практически не влияющим на вес больных, является арипипразол. По данным краткосрочных регистрационных исследований, включавших около 500 больных, только 8% пациентов набрали вес более 7% от изначального, а среднее увеличение массы тела при применении всех дозировок составило 0,71 кг и значимо не отличалось от группы галоперидола (87). В длительных исследованиях арипипразол приводил к некоторому снижению веса (70, 109). В прямых сравнительных исследованиях с оланзапином препарат вызывал клинически значимое повышение веса (более 7%) в 4 раза реже (30, 92). Более того, при переводе на арипипразол с других антипсихотиков (оланзапин, рисперидон, галоперидол и тиоризадин) больные теряли в весе (24).

Для более точного представления о сравнительной степени увеличения веса 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) (29). 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 оланза-

пин или рисперидон (43). Через 4 месяца в группе оланзапина отмечалось статистически значимое увеличение массы тела ( $p < 0,001$ ). Среднее увеличение веса в группе оланзапина составило 2 кг, в то время как в группе рисперидона изменения веса не отмечалось. В ретроспективном исследовании 50 пациентов с биполярным расстройством I типа сравнивали рисперидон, оланзапин и клозапин (49). Оланзапин и клозапин показали значимо большее увеличение веса по сравнению с рисперидоном. В другой работе оланзапин вызывал большее увеличение веса, 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) (44). При ретроспективном изучении больных моложе 60 лет, принимавших оланзапин или рисперидон в течение года, в группе оланзапина ( $n=37$ ) индекс массы тела увеличился на  $2,55 \text{ кг/м}^2$ , вес – на 7,9 кг ( $p \leq 0,001$ ). Также отмечалось повышение уровня 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) (98). 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 (47). 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 веса наблюдалось в группе рисперидона у 34% больных, в группе оланзапина – у 71% и в группе кветиапина – у 15% пациентов. Среднее увеличение веса 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 нейролептики, провели M.M.Simpson и соавт. (117). Применение атипичных антипсихотиков (оланзапина, клозапина и рисперидона) ( $n=130$ ) вызывало статистически значимое увеличение веса по сравнению с группой, не принимавшей антипсихотики ( $n=65$ ) ( $p=0,031$ ). Отсутствовала статистическая разница увеличения веса между группой типичных (хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, пимозид, трифлуоперазин) ( $n=51$ ) и атипичных антипсихотиков, а также между группой, не принимавшей нейролептики, и группой, принимавшей типичные антипсихотики. В группе оланзапина ( $n=45$ ) отмечалось статистически более выраженное увеличение веса по сравнению с клозапином ( $n=47$ ) и рисперидоном ( $n=36$ ) ( $p=0,001$ ). Отсутствовала разница увеличения веса

Общие данные метаболических показателей исследования CATIE (фаза 1)

	Повышение веса 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

между больными без ожирения ( $BMI \leq 29,9$  кг/м<sup>2</sup>) и больными с ожирением ( $BMI \leq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Большая длительность болезни коррелировала с меньшим увеличением веса ( $p=0,009$ ). Больные с диагнозом шизоаффективного расстройства показали меньшее увеличение веса тела по сравнению с больными шизофренией ( $p=0,042$ ).

Р.Сзовог и соавт. (31) 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 трем 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, то есть у больных с наибольшим увеличением веса происходила и большая редукция клинических симптомов. Возраст, продолжительность болезни, доза препарата и седация при лечении не были связаны с увеличением веса. Низкий показатель индекса массы тела на момент начала лечения обнаруживал статистическую связь с увеличением массы тела в последующем. Пациенты с меньшим индексом массы тела в начале лечения более склонны к увеличению веса на фоне приема антипсихотиков. Некоторые группы больных, такие как подростки, пациенты с психической задержкой или с биполярным расстройством, возможно, более чувствительны к увеличению веса, вызванному антипсихотиками. Возможно, что полипрагмазия также способствует увеличению веса у психически больных. Например, сочетанное применение солей лития или вальпроатов с атипичными антипсихотиками коррелирует с большим увеличением массы тела (98).

Однако для подтверждения этих данных требуются дальнейшие систематические исследования.

В широкомасштабном и независимом от спонсорства фармацевтических компаний исследовании CATIE (85) среднее увеличение веса к окончанию терапии было максимальным в группе оланзапина (4,26 кг), причем уже через 1 месяц лечения прибавка составила 0,9 кг (табл. 4). Обобщающие сравнительные данные по повышению веса атипичными антипсихотиками в рандомизированных клинических исследованиях с различной длительностью представлены на рис. 3 (84), из которых следует, что в наибольшей степени массу тела повышают 2 препарата – клозапин и оланзапин, в меньшей степени – рисперидон и кветиапин, а зипрасидон, арипипразол и амисульприд практически не влияют на этот показатель.

Следует отметить, что повышение веса часто сопровождается нарушением липидного обмена. Дислипидемия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и часто сопровождается диабетом II типа. Изучение частоты дислипидемии у 606 стационарных больных, принимавших атипичные антипсихотики, обнаружило ее признаки у 66–68% больных (107). Анализ публикаций с описанием отдельных наблюдений и серий случаев показал, что наиболее часто липидный обмен нарушают клозапин, оланзапин и кветиапин (99). 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 нейролептиками (80). В отношении рисперидона достоверных различий обнаружено не было. В исследовании CATIE (85) наибольшие изменения метаболических параметров были связаны с применением оланзапина (общий холестерин по сравнению с фоновыми показателями вырос на 0,2 ммоль/л, триглицериды – на 0,5 ммоль/л), а наименьшее снижение показателей – с применением зипрасидона (рис. 4). Аналогичные данные были

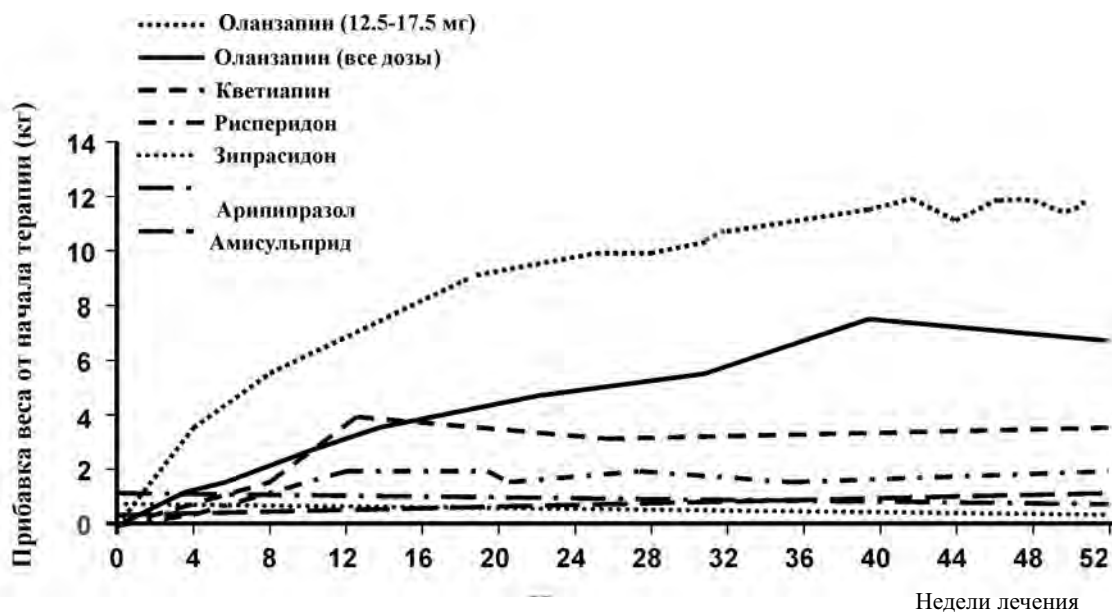


Рис. 3. Увеличение веса при лечении различными атипичными антипсихотиками в течение года (84)

получены при длительном сравнительном исследовании оланзапина и арипипразола: при применении оланзапина количество липидов в крови было выше в несколько раз (рис. 5).

#### Нарушение метаболизма глюкозы

Многие препараты могут вызывать нарушение метаболизма глюкозы: центральные  $\alpha$ -блокаторы,  $\beta$ -блокаторы, кортикостероиды, циклоспорины, фенитоин, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, содержащие норгестрол и другие лекарственные средства (73, 106). Глюкокортикостероиды вызывают не только нарушение утилизации глюкозы, но и резистентность к инсулину (104). Вальпроаты индуцируют развитие МС, характери-

зующегося ожирением, гиперинсулинемией, нарушениями метаболизма липидов, поликистозом яичников и гиперандрогенизмом у женщин, больных эпилепсией (64).

По данным ВОЗ на рубеже веков в мире диабетом страдало 150 миллионов человек, а к 2025 году эта цифра должна удвоиться (WHO, 2002). Причем около 80% этих людей имеют диабет II типа, тесно связанный с развитием ожирения, масштабы нарастания которого в западной популяции приближаются к эпидемии. В общей популяции в США сахарный диабет встречается у 1,2% населения в возрасте от 18 до 44 лет и у 6,3% – в возрасте от 45 до 64 лет (86), чаще у женщин, афроамериканцев, испаноговорящих и индейцев. J.M.Lawrence и соавт. (82),

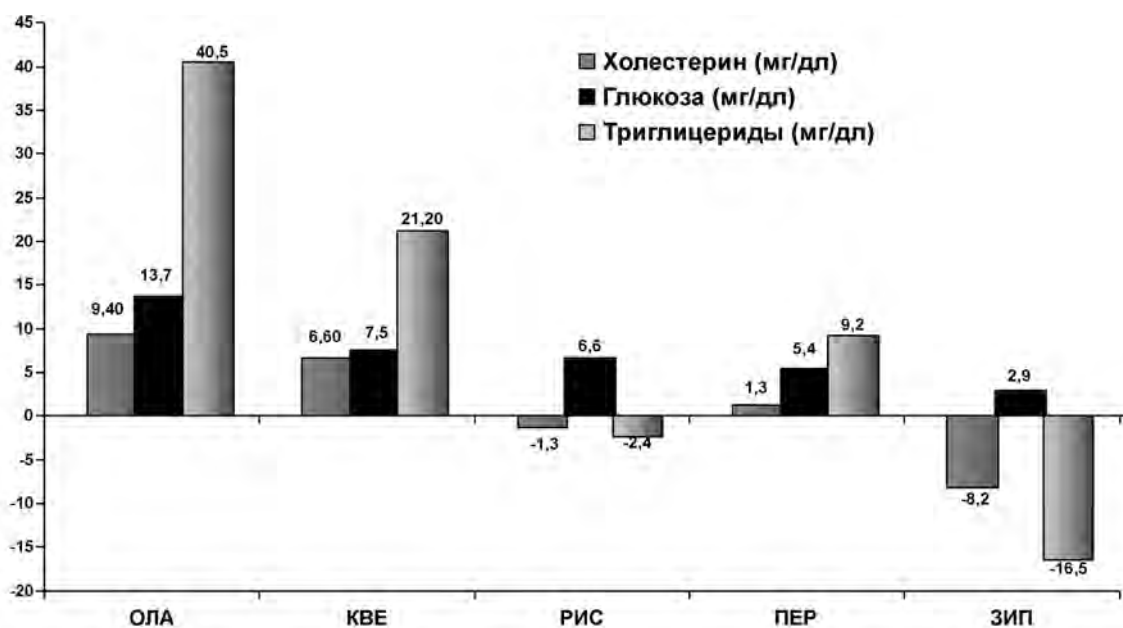


Рис. 4. Изменение метаболических параметров в процессе терапии различными антипсихотиками (САПЕ)(85)

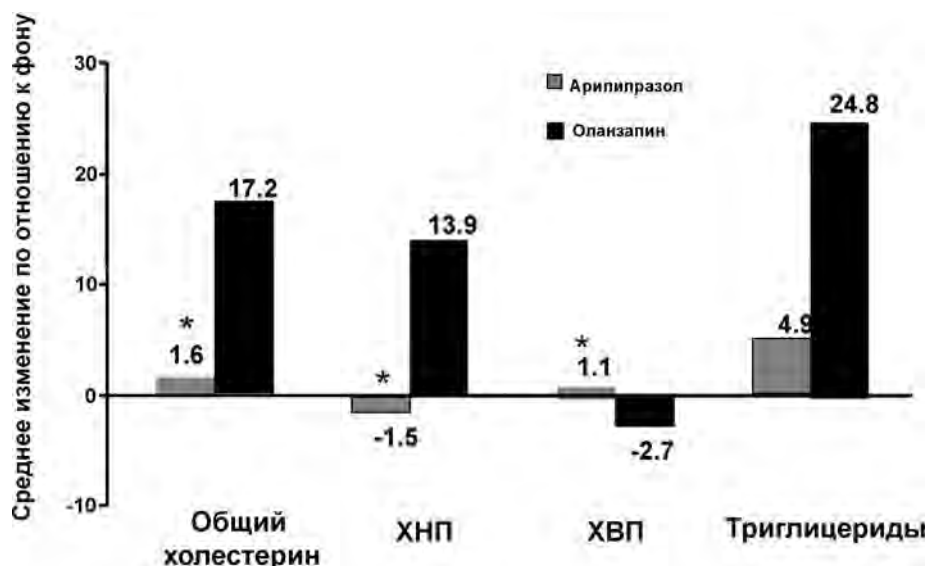


Рис. 5. Изменение показателей липидного обмена в процессе длительной (52 недели) терапии арипипразолом и оланзапином (26)  
Примечания: \* –  $p < 0,05$  LOCF analysis.

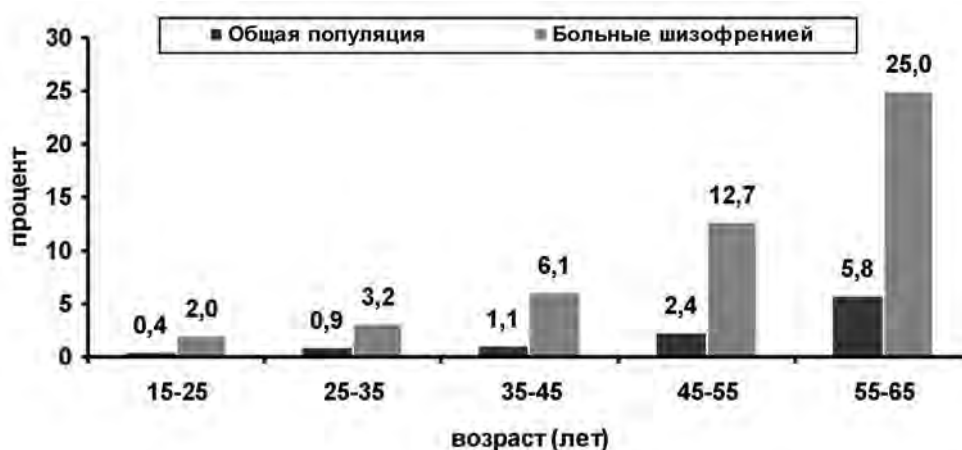


Рис. 6. Распространенность диабета у больных шизофренией по сравнению с общей популяцией (34)

проводя скрининг 2 481 больных старше 45 лет с различной непсихической патологией без диагноза диабета, выявили сахарный диабет у 0,2% больных. В группе больных с факторами риска (гипертензия, ожирение или наличие диабета у родственников) диагноз диабета 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 диабета I типа, который обусловлен деструкцией  $\beta$ -клеток и ведет к абсолютной инсулиновой недостаточности, при диабете II типа отмечается относительный дефицит инсулина, который может колебаться в широких пределах от инсулинорезистентности до разнообразных дефектов секреции инсулина. Сахарный диабет II типа чаще начинается в возрасте старше 40 лет. Более высокий риск сахарного диабета II типа при шизофрении описывался в литературе с 1926 года (69), то есть еще до появления нейролептиков, в том числе отмечались нарушения теста толерантности к глюкозе (17).

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом II типа у больных шизофренией существенно выросла и в конце XX века оценивалась в 14,9%, то есть примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции (23, 36). При этом сахарный диабет 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 распространенности сахарного диабета среди больных шизофренией в 8,8% по сравнению с 5% в контрольной группе (121). Распространенность сахарного диабета II типа зависит от возраста больных шизофренией. Если в группе от 50 до 59 лет сахарный диабет был диагностирован у 12,9%, то в группе от 60 до 69 лет – уже у 18,9% больных (101). Распространенность диабета у больных шизофренией по сравнению с общей популяцией в США по различным возрастным группам представлена на рис. 6. Видно, что в любых возрастных категориях, включая подростковый возраст, частота



развития диабета 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 сахарный диабет появились в 1956 году (127). После введения фенотиазинов в клиническую практику частота сахарного диабета II типа у больных шизофренией возросла с 4,2% в 1956 году (126) до 17,2% в 1968 (127). Разные исследователи приводят цифры распространенности сахарного диабета у больных шизофренией от 11% (131) до 18% (127).

Первые публикации клинических случаев, сообщавшие о развитии кетоацидоза на фоне приема атипичных антипсихотиков, касались применения клозапина (17). S.Nagg и соавт. (52) показали, что у 12% больных, длительно принимавших клозапин, развился сахарный диабет II типа. При этом еще 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 значимой. В течение 5-летнего натуралистического изучения применения клозапина у 30 (36,6%) из 82 пациентов развился сахарный диабет (56). Развитие сахарного диабета не коррелировало с индексом массы тела или увеличением веса. То есть, у части больных сахарный диабет развивался при отсутствии изменения массы тела. Однако и увеличение веса, и развитие сахарного диабета в этом исследовании коррелировало с увеличением уровня триглицеридов.

В работе K.I.Melkersson и соавт. (97) 14 больных длительно принимали оланзапин. У 12 из 14 отмечалось увеличение веса от 1 до 10 кг (в среднем 2,2 кг) за 5 месяцев лечения. В дальнейшем у 3 пациентов развился сахарный диабет. По другим данным, только у 5,5% из 55 резистентных пациентов в процессе лечения оланзапином было обнаружено увеличение уровня глюкозы (86), что не превышает общий уровень в популяции (6–8%). Увеличение веса в процессе лечения оланзапином в этом исследовании (3,2 кг) не коррелировало с уровнем глюкозы.

Повышение риска развития диабета при первичном применении клозапина и оланзапина было выявлено в исследовании H.Jin и соавт. (65), которые обнаружили соответственно 20 и 19 таких случаев, в то время как при применении рисперидона и кветиапина было выявлено только по 3 случая. Причем половина всех случаев первичного диабета не сопровождалась увеличением веса. Анализ влияния длительности терапии и временной связи между назначением или отменой препарата и проявлениями диабета также позволяют считать, что риск развития диабета выше при применении клозапина и оланзапина. Например, в проспективном исследовании через 2,5 месяца лечения клозапином у 55% больных было выявлено снижение толерант-

ности к глюкозе, не связанное с чувствительностью к инсулину (60). 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 (77).

В последнее время появились публикации, описывающие летальные случаи от гипергликемии, развившейся на фоне лечения оланзапином (90). В частности, E.A.Koller и P.M.Doraiswamy (77) 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 серьезных заболеваний, что затрудняет оценку первичной роли гипергликемии в причине смерти.

Случаи впервые выявленного диабета, обостренный существующего диабета, диабетического кетоацидоза и смерти в процессе терапии различными атипичными антипсихотиками представлены в табл. 5. 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 исследованиях, значительное 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 приема 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, M.J.Sernyak и соавт. (116) выявили, что сахарный диабет II 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 (8,75% 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

**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
Рisperидон	131	46	36	5
Кветиапин	33	8	23	11
Зипрасидон	1	0	1	0

Примечание: Число случаев, выявленных по данным литературы и неопубликованным данным постмаркетинговых исследований, на июль 2003 г. (78,54).

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, флуфентиксола, флуфеназина, галоперидола, перициазина, перфеназина, тиоридазина, сульпирида, трифлуоперазина и зуклопентиксола) также повышало риск заболевания диабетом ( $p=0,013$ ). Для рисперидона отмечалась тенденция к повышению риска, которая не достигала статистической значимости ( $p=0,16$ ) (80).

С другой стороны, F.Gianfrancesco и соавт. (45), проводя изучение базы данных, включающей 7 933 больных с различными психозами, обнаружили более высокий риск развития сахарного диабета у пациентов, длительно (12 мес.) 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 сахарного диабета при применении оланзапина по сравнению с рисперидоном только для женщин (22).

Независимое слепое контролируемое исследование CATIE (85) в целом подтвердило данные клинических наблюдений. Наибольший прирост содержания сахара в крови отмечался в группе оланзапина (0,8 ммоль/л), в меньшей степени при приеме кветиапина (0,4 ммоль/л), рисперидона (0,4 ммоль/л) и зипрасидона (0,2 ммоль/л) (рис. 4). Вместе с тем, необходимо отметить, что исследование CATIE не было предназначено специально 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 диабетом не выделялись из общей выборки.

Данных по оценке риска развития диабета при применении других атипичных антипсихотиков, таких как амисульприд и арипипразол, пока недостаточно, хотя, по данным предварительных и регистрационных исследований, он должен быть минимален. Так, результаты 26-недельного мониторинга

уровня глюкозы натощак у больных, принимавших арипипразол, показали отсутствие изменений по сравнению с фоновыми показателями (109).

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**

Вес тела зависит от баланса между поступлением и расходом энергии. Когда у человека наблюдается положительный энергетический баланс, тогда вес тела увеличивается. Работы по изучению наследственности показали, что 70% массы тела генетически детерминированы, хотя окружающая среда также может играть свою роль (130). Большинство работ, описывающих механизмы повышения веса, вызванного антипсихотиками, придают особое значение увеличению поступления энергии, то есть повышению аппетита.

Гипоталамус является основной нейроморфологической структурой, ответственной за регуляцию веса. 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 веса тела за счет снижения чувствительности к инсулину или же опосредованно за счет дальнейшего нарушения уровня андрогенов и эстрогенов (9).

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 (95). Блокада 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторов считается ответственной за увеличение массы тела, вызванное трициклическими антидепрессантами и атипичными антипсихотиками. Препараты типа галоперидола (бутирофеноны, бензамиды), которые практически не влияют на массу веса, минимально взаимодействуют с этим типом серотониновых рецепторов. Однако до сих пор не удалось выявить корреляции между

повышением веса, вызванного клозапином, оланзапином, рисперидоном или галоперидолом и их аффинитетом к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам (136). Более того, зипрасидон, который клинически вызывает минимальное увеличение веса, *in vivo* показывает высокое сродство к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам.

Хорошо известно, что средства с высокой антигистаминовой активностью (дифенилгидрамин, хлорпромазин, мirtазапин и некоторые другие препараты) способствуют повышению веса тела (90). Существуют прямые корреляции между степенью блокады гистаминовых рецепторов антипсихотиками и массой тела. Препараты с высоким аффинитетом к H<sub>1</sub>-рецепторам (клозапин и оланзапин) вызывают максимальное увеличение веса, наименьшую прибавку дают галоперидол, зипрасидон, сертиндол и арипипразол, то есть препараты с низким сродством к гистаминовым рецепторам первого типа.

Существуют и другие биологические механизмы, формирующие пищевое поведение. В частности, средства, которые стимулируют активность ГАМК-эргических процессов (вальпроаты), способствуют развитию ожирения (74). Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor TNF- $\alpha$ ) играет критическую роль в различных метаболических и иммунных процессах, а также в пищевом поведении. Кроме того, он влияет на метаболизм глюкозы, белков и жиров (20). TNF- $\alpha$  возможно ответственен за повышение веса, вызываемого амитриптилином и другими антидепрессантами (90). Клозапин и оланзапин также повышают уровень TNF- $\alpha$ , интерлейкина-2 и лептина (90, 96, 111). Несмотря на высокий уровень лептина, больные, принимающие оланзапин, продолжают набирать вес, 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 веса при проведении антипсихотической терапии. Например, у больных, склонных к увеличению веса при лечении клозапином, генетический анализ показал различие по генам рецепторов 5HT<sub>2C</sub>, адренергических рецепторов типа  $\beta_3$  и  $\alpha_{1A}$ , и фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  по сравнению с больными, вес которых при приеме клозапина не изменялся (10). Предполагается, что генетический полиморфизм по рецепторам 5-HT<sub>2C</sub> и лептина играет важную роль в развитии набора веса при лечении атипичными антипсихотиками (113, 139).

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 (94). Кроме того, описывалась и повышенная толерантность к инсу-

лину (88). Не исключено, что атипичные антипсихотики способствуют развитию гипергликемии посредством формирования резистентности к инсулину. D.A.Wirshing и соавт. (135) 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 (103).

При этом разные подтипы серотониновых рецепторов оказывают разнонаправленное влияние на уровень глюкозы в плазме крови. Если блокада 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов играет важную роль в механизме увеличения веса атипичными антипсихотиками и опосредованно может способствовать развитию резистентности к инсулину за счет увеличения жировой ткани, то блокада 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов снижает уровень инсулина и, следовательно, вызывает гипергликемию. Блокада 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, по-видимому, наоборот снижает уровень глюкозы крови, так как известно, что агонисты 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов вызывают гипергликемию (138). Следовательно, сложно предсказать исход одновременной блокады 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, связанной с применением атипичных антипсихотиков. Поэтому, любая связь между аффинитетом атипичных антипсихотиков к серотониновым рецепторам и гипергликемией, по-видимому, является спекулятивной.

Другим механизмом увеличения веса тела является развитие гипергликемии за счет нарушения регуляции глюкозы и инсулина, а также нарушения в липидном обмене (97, 136). Некоторые атипичные антипсихотики стимулируют аппетит и способствуют увеличению приема пищи и, таким образом, вызывают увеличение массы тела. Рост массы тела может являться одним из потенциальных механизмов развития сахарного диабета за счет увеличения жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к резистентности к инсулину, интолерантности к глюкозе и, впоследствии, к развитию сахарного диабета. Подсчитано, что с каждым килограммом лишнего веса риск развития сахарного диабета II типа увеличивается на 4,5% (124). 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  $\beta$ -клеток поджелудочной железы неоднозначно (14, 96). Некоторые экспериментальные работы обнаружили развитие инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток, сопровождающихся набором веса, при введении оланзапина, но не рисперидона (1). В другом исследовании было показано, что увеличение инсулинорезистентности у крыс при введении оланзапина и клозапина, но не зипрасидона, возникает до увеличения массы тела и, таким образом,

может быть связано с другим, самостоятельным механизмом (53).

### Обсуждение

Шизофрения, вследствие различных причин, включая особый образ жизни и наследственную предрасположенность к развитию соматических расстройств, является фактором риска развития метаболических нарушений, в том числе сахарного диабета II 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 ( $p < 0,005$ ) (118). 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 обнаружила разницу между больными, никогда не принимавшими антипсихотики, и пациентами, которым на момент обследования терапия была отменена ( $p < 0,76$ ) (117).

По мнению J-P. Lindenmayer и соавт. (86), факторами риска развития сахарного диабета во время приема антипсихотиков являются диагноз шизофрении, избыточный вес до начала лечения ( $BMI > 30 \text{ кг/м}^2$ ) и увеличение веса более чем на 10% во время приема препарата. Нарушения регуляции глюкозы, гипертензия ( $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ ) и наличие сахарного диабета у родственников также увеличивают риск развития сахарного диабета II типа. С другой стороны, проводя анализ клинических случаев, характеризующихся развитием сахарного диабета во время лечения антипсихотиками, S.Mir и D.Taylor (100) 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 сахарного диабета. Отчетливые корреляции существуют только между пожилым возрастом больного и высоким риском развития диабета как в общей популяции (51), так и среди больных шизофренией (36). Другими слова-

ми, до сих пор остается неясным, связан ли высокий риск развития сахарного диабета при шизофрении с эндогенными факторами (в том числе и генетической предрасположенностью) или с экзогенным влиянием (лечение и др.).

Помимо сахарного диабета, больные шизофренией более склонны по сравнению с общей популяцией к развитию ожирения, в том числе за счет получаемой ими длительной антипсихотической терапии (2). Увеличение веса может влиять на самооценку и приводить к большему 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 (48). Вместе с серьезными медицинскими проблемами, вызываемыми увеличением веса, нарушение социальной адаптации требует пристального внимания со стороны врача. Некоторые исследователи считают, что седативный эффект антипсихотиков ответственен за снижение физической активности, которое и ведет к уменьшению утилизации калорий (132). Способствовать развитию ожирения могут также следующие факторы: снижение физической активности, в том числе 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 счет увеличения аппетита. Потенциальные механизмы увеличения веса включают в себя антигистаминный эффект, седацию и, как следствие, снижение физической активности, антагонизм к серотонину и влияние на уровень фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) и лептина в плазме (55), а также, возможно, гиперпролактинемии и другие гормональные нарушения, включая прямое угнетающее воздействие на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Таким образом, среди основных факторов, способствующих увеличению веса при лечении антипсихотиками, можно выделить: 1) биологические и генетические факторы (особенности печеночного метаболизма и предрасположенность к диабету); 2) клинико-демографические факторы (женский пол, молодой возраст и низкий вес 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

Таблица 6

**Согласительная конференция по влиянию антипсихотиков  
на массу тела и развитие диабета II типа (4)**

	Увеличение веса	Риск развития диабета	Дислипидеми я
Оланзапин	+++	+	+
Клозапин	+++	+	+
Рisperидон	++	?	?
Кветиапин	++	?	?
Зипрасидон*	+/-	-	-
Арипипразол*	+/-	-	-
Амисульприд	+/-	-	-

Примечание: + = есть влияние; - = нет влияния; ? = противоречивые данные.

Таблица 7

**Рекомендации Американских диабетической и психиатрической ассоциаций  
и Британской психофармакологической ассоциации по мониторингу проявлений  
МС при лечении атипичными антипсихотиками (4, 13)**

	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	

свидетельствуют, что наиболее часто метаболические нарушения, включая диабет II типа и МС в целом, встречаются при применении клозапина и оланзапина. В меньшей степени их вызывают рисперидон 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 веса (табл. 6).

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 всем протяжении лечения атипичными антипсихотиками (табл. 7). 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 веса, объема 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 учетом полученной информации о соматическом состоянии больного) выбор антипсихотической фармакотерапии.

Диета, физическая активность и поведенческая терапия являются основными способами борьбы с увеличением веса, вызванным нейролептиками (130). Появились работы и о возможности фармакологического вмешательства в этих случаях. Например, избирательные антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа могут применяться для коррекции индуцированного антипсихотиками увеличения веса тела. В частности, низатидин показал способность уменьшать вызванное оланзапином увеличение веса (115). Агонисты дофамина (амантадин) также способны противодействовать повышению веса тела, вызванному оланзапином (41).

Метаболические нарушения могут быть минимизированы оптимизацией терапевтической стратегии, включающей подбор препарата, медленную титрацию либо снижение дозы (72). 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 натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, но  $\leq 7,0$  ммоль/л, с отягощенной наследственностью по диабету, ожирением, гипертензией ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.), высоким уровнем триглицеридов ( $\geq 2,8$  ммоль/л), наличием диабета 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 все реже. Практические врачи стали чаще обращать внимание на случаи развития метаболических нарушений и некоторые другие нежелательные явления (сердечно-сосудистые, сексуальные нару-

шения 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 веса 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. – Vol. 54. – P. 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. – Vol. 282. – P. 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. – Vol. 156. – P. 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. – Vol. 27. – P. 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. – Vol. 17. – P. 207–215.
6. Aronne L.J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 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 haloperidol and placebo // *Biol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42. – P. 233–246.
8. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine // *Psychiatr. Serv.* – 1999. – Vol. 50. – P. 704–705.
9. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 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. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 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. – Vol. 7. – P. 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. – Vol. 124. – P. 159–167.
13. Barnett A.H., Mackin P., Chaudhry I. et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia // *J. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 357–373.
14. Best L., Yates A.P., Reynolds G.P. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic  $\beta$ -cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol // *J. Psychopharm.* – 2005. – Vol. 19. – P. 597–601.
15. 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. – Vol. 96. – P. 91–98.
16. 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. – Vol. 16. – P. 158–169.
17. Braceland F.J., Meduna L.J., Vaichulis J.A. Delayed action of insulin in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 1945. – Vol. 102. – P. 108–110.
18. Brandt G.T., Norwood A.E., Ursano R.J. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 151. – P. 1520–1521.
19. 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. – Vol. 4. – P. 287–292.
20. Bullo-Bonet M., Garcia-Lorda P., Lopez-Soriano F.J. et al. Tumor necrosis factor, a key role in obesity? // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 451. – P. 215–219.
21. Bustillo J.R., Buchanan R.W., Irish D. et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 817–819.
22. 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. – San Juan, Puerto Rico, 2000, December 10–14.
23. Casey D.E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, Suppl. 2. – S.15–22.
24. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
25. 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. – Vol. 65. – P. 4–18.
26. Chrzanowski W.K., Marcus R.N., Torbeyns A. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 189. – P. 259–266.
27. 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. – Vol. 85. – P. 295–305.
28. 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. – Vol. 62. – P. 114–116.
29. 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. – Vol. 158. – P. 765–774.
30. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – S. 185.
31. 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.
32. Daniel D.G. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 19. – P. 40–49.
33. 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. – Vol. 20. – P. 491–505.
34. De Hert M., van Winkel R., van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // *Clin. Prac. Epidemiol. Ment. Health*. – 2006. – Vol. 2. – P. 14.
35. 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. – Vol. 187. – P. 496–502.
36. Dixon L., Weiden P., Delahanty J. et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples // *Schizophr. Bull.* – 2000. – Vol. 26. – P. 903–912.
37. 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. – Vol. 147. – P. 739–749.
38. 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. – Vol. 18. – P. 217–228.
39. Emsley R.A. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study / Risperidone Working Group // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 721–729.

40. EUFAMI survey data. Available at: [www.eufami.org](http://www.eufami.org). Accessed June 16, 2001.
41. Floris M., Lejeune J., Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 181–182.
42. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 21. – P. 20–24.
43. Ganguli R., Brar J.S., Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 261–267.
44. Gharabawi M.G., Mao L., Mahmoud R., Lasser R.A. Smoking status and olanzapine-induced weight gain: counter-intuitive findings. Presented at the 11th biennial winter workshop on schizophrenia. – Davos, Switzerland, February 24 – March 1, 2002.
45. 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. – Vol. 63. – P. 920–930.
46. 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. – Vol. 61. – P. 335–343.
47. Grcevic S., Melamed L., Richards R. et al. Comparative side effects of atypical neuroleptics in children and adolescents // *New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, May 18, 2000, Chicago, Ill. Abstract NR 556:210.
48. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M. et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 22. – P. 224–235.
49. 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. – Vol. 61. – P. 638–642.
50. Gupta S., Droney T., Al Samarrai S. et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 273–275.
51. Haffner S.M. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21, Suppl. 3. – P. 3–6.
52. Hagg S., Joellsson L., Mjorndal T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated conventional depot neuroleptic medications // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59. – P. 294–299.
53. Hauseknecht K.L., Robertson A.S., Johnson D.E., Rollema H. Clozapine and olanzapine, but not risperidone, cause acute insulin resistance in normal rats // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – P. 128.
54. Haupt D.W. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 149–155.
55. Henderson D.C. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 39–44.
56. 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. – Vol. 157. – P. 975–981.
57. Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D. et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 1115–1121.
58. Holt R.I., Bushe C., Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? // *Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 6. – P. 56–65.
59. 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. – Vol. 11. – P. 265–268.
60. 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. – Vol. 161. – P. 361–363.
61. 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. – Vol. 88. – P. 395–402.
62. Hummer M., Kemmler G., Kurz M. et al. Weight gain induced by clozapine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 437–440.
63. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus world-wide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, Available from: URL [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf) (accessed November 2005).
64. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Knip M. et al. Obesity and endocrine disorders in woman taking valproate for epilepsy // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 579–584.
65. 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. – Vol. 14. – P. 59–64.
66. Johnson D.A., Breen M. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1979. – Vol. 59. – P. 525–528.
67. Jones A.M., Rak I.W., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with quetiapine // *New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, May 18, 2000, Chicago, Ill. Abstract NR 712:250
68. Kane J.M. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 34–41.
69. Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1926. – Vol. 16. – P. 414–419.
70. 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. – Vol. 6. – P. 325–337.
71. 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.* – 1998. – Vol. 140. – P. 173–184.
72. Keks N.A. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 18–24.
73. Keskiner A., el-Toumi A., Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients // *Psychosomatics.* – 1973. – Vol. 14. – P. 176–181.
74. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 530–567.
75. Klett C., Caffey E. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives // *J. Neuropsychiatry.* – 1960. – Vol. 2. – P. 102–108.
76. 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. – Vol. 62. – P. 92–100.
77. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22. – P. 841–852.
78. Koller E.A., Weber J., Doraiswamy P.M. et al. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 857–863.
79. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien 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. – Vol. 325. – P. 243–248.
80. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien 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.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1021–1026.
81. Lamberti J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 689–690.
82. Lawrence J.M., Bennett P., Young A., Robinson A.M. Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323. – P. 548–551.
83. Leadbetter R., Shutty M., Pavalonis D. et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 68–72.
84. Leucht S., Wagenpfeil S., Hamann J., Kissling J. Amisulpride is an “atypical” antipsychotic associated with low weight gain // *Psychopharmacology.* – 2004. – Vol. 173. – P. 112–115.
85. 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.
86. Lindenmayer J.-P., Nathan A.-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 30–38.
87. 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. – Vol. 61. – P. 123–136.
88. Marinow A. Pathophysiological mechanism of the blood sugar discordances in insulin treatment of schizophrenia // *Bull. NINP.* – 1967. – Vol. 2. – P. 96–103.
89. 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. – Vol. 10. – P. 259–268.
90. 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 // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 19–32.
91. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 23–29.
92. 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. – Vol. 65, Suppl. 18. – P. 47–56.
93. Meatherall R., Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia // *J. Forensic Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 893–896.
94. Meduna L.J., Gerty F.J., Urse V.G. Biochemical disturbances in mental disorders // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1942. – P. 38–52.
95. Meguid M.M., Fetissof S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake // *Nutrition.* – 2000. – Vol. 16. – P. 843–857.
96. 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. – Vol. 61. – P. 742–749.
97. Melkersson K.I., Hilding A. et al. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 327–332.
98. 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. – Vol. 63. – P. 425–433.
99. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 70. – P. 1–17.
100. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycemia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 63–73.
101. Mukherjee S., Decina P., Bocola V. et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients // *Compreh. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 37. – P. 68–73.
102. 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. – Vol. 106. – P. 3143–3421.
103. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 337–345.
104. O'Byrne S., Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin dependent diabetics (pt. 1) // *Drugs.* – 1990. – Vol. 40. – P. 6–18.
105. 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.
106. Pandit M.K., Burke J., Gustafson A.B. et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 529–539.
107. Paton C., Esop R., Young C., Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004. – Vol. 110. – P. 299–305.
108. 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. – Vol. 166. – P. 712–726.
109. 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. – Vol. 64. – P. 1048–1056.
110. Planansky K., Heilizer F. Weight changes in relation to the characteristic of patients on chlorpromazine // *J. Clin. Exp. Psychopathol. Q. Rev. Psychiatry Neurol.* – 1959. – Vol. 20. – P. 53–57.
111. Pollmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks // *J. Psychiatr. Res.* – 2000. – Vol. 34. – P. 369–382.
112. Rak I.W., Jones A.M., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with Seroquel (quetiapine) [abstract] // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 206.
113. Reynolds G.P., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2086–2087.
114. Rouillon F., Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data // *Eur. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 345–348.
115. Sacchetti E., Guarneri L., Bravi D. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 48. – P. 167–168.
116. 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. – Vol. 159. – P. 561–566.
117. 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. – Vol. 62. – P. 694–700.
118. 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. – Vol. 54. – P. 549–557.
119. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 65–71.
120. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 5–12.
121. Tabata H., Kikuoka M., Kikuoka H. et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients // *J. Med. Assoc. Thai.* – 1987. – Vol. 70, Suppl. 2. – P. 90–93.
122. Thakore J.H., Mann J.N., Viahos I. et al. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia // *Int. J. Obesity.* – 2002. – Vol. 26. – P. 137–141.
123. Thakore J.H., Ryan M.C.M. Impaired fasting glucose in first-episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 53, N. 3. – P. 252.
124. 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. – Vol. 57. – P. 841–849.
125. 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. – Vol. 154. – P. 457–465.
126. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry.* – 1956. – Vol. 29. – P. 827–828.
127. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry.* – 1968. – Vol. 124. – P. 978–982.
128. Umbricht D.S., Pollack S., Kane J.M. Clozapine and weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55, Suppl. B. – P. 157–160.
129. Van Gaal L.F. Long-term health consideration in schizophrenia: Metabolic effects and role of abdominal adiposity // *Eur. Neuro-psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – S. 142–148.
130. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Recent advances in basic obesity research // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1504–1506.
131. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophr. Res.* – 2004. – N 66. – P. 51–57.
132. Wick J.Y. Atypical antipsychotics // *Consultant Pharmacist.* – 1998. – P. 1–9.
133. Willett W.C., Dietz W.H., Colditz G.A. Guidelines for healthy weight // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 314. – P. 427–434.
134. Wirshing D.A., Spellberg B.J., Erhart S.M. et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 778–783.
135. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar A.J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 358–363.
136. Wirshing D.A. Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, Suppl. 18. – P. 13–26.
137. World Health Organization (WHO). Diabetes Mellitus. – Geneva: World Health Organization, 2002.
138. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists // *Life Sci.* – 1991. – Vol. 49. – P. 101–109.
139. 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. – Vol. 83. – P. 2119–2123.