

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ НА ВЕС ТЕЛА БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Л. Н. Горобец

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Проблема изменения веса тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) в процессе длительной терапии атипичными антипсихотиками (АА) заслуживает пристального внимания.

Актуальность изучения этого аспекта нейроэндокринных дисфункций обусловлена тем, что при длительной противорецидивной терапии антипсихотиками нового поколения увеличение веса тела становится преобладающим побочным эффектом, существенно повышающим риск заболеваемости по определенным категориям – гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, желчнокаменная болезнь, остеоартриты, ночное апноэ, респираторные болезни, а также злокачественные опухолевые процессы в эндометрии, молочных железах, простате и толстом кишечнике (4–6).

Тем не менее, этот побочный эффект довольно часто игнорируется как практическими врачами, так и самими больными. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что в большинстве исследований последних лет приводятся данные о росте числа больных с нейролептическим ожирением, высказывается мнение о том, что увеличение веса является наиболее трудным для коррекции побочным эффектом, а также подчеркивается тот факт, что АА в значительной степени различаются между собой по возможности вызывать повышение веса тела (2, 3, 6, 7, 14).

В связи с вышесказанным представляется обоснованным уточнение особенностей влияния АА на вес тела больных шизофренией и ШАР с целью минимизации развития нейролептического ожирения при проведении длительной противорецидивной терапии.

Материалы и методы исследования

Группу обследованных составили 346 пациентов – 223 женщины и 123 мужчины в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $36,7 \pm 2,82$ лет). Из них 160 больных с диагнозом параноидная шизофрения с непрерывным типом течения (F20.00), 56 больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом

течения и нарастающим дефектом (F20.01), 74 больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения и стабильным дефектом (F20.02), 20 больных с шизотипическим расстройством (F21.0) и 36 больных шизоаффективным расстройством депрессивного типа (F25.5) по критериям МКБ-10. Средняя длительность заболевания составляла $8,3 \pm 1,2$ года, из них 35 (10,1%) больных с длительностью заболевания до 1 года, 168 (48,5%) – от 1 года до 5 лет и 143 (41,3%) – свыше 5 лет. У 82 больных (23,7%) выявлялась наследственная отягощенность по метаболическим расстройствам (ожирение, сахарный диабет). У 111 пациентов (32,08%) в процессе ранее проводимой терапии отмечались те или иные эндокринные побочные эффекты. 223 пациентам (64,45%) в анамнезе проводилась терапия типичными нейролептиками, 89 (25,7%) – получали как классические, так и атипичные антипсихотики, у 35 (19,8%) – терапия в анамнезе отсутствовала.

Критериями отбора больных являлись: возраст от 18 до 55 лет; отсутствие органических заболеваний ЦНС; отсутствие эндокринных, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; отсутствие беременности и лактации; монотерапия АА не менее 1,5 лет.

Исследование влияния АА на вес тела у больных шизофренией и ШАР проводилось в 2 этапа.

На первом, фармакоэпидемиологическом этапе, изучено 223 больных, наблюдавшихся амбулаторно в отделениях психиатрической эндокринологии, первого психотического эпизода и клинично-консультативном отделении Московского НИИ психиатрии Росздрава, а также в ряде ПНД (№№ 5, 8, 9, 18, 19) города Москвы в период с 2000 по 2006 год. Среди них было 58 мужчин и 165 женщин, средний возраст составил $36,5 \pm 1,74$ года с длительностью заболевания от 2 до 17 лет. Дизайн исследования: открытое, сравнительное. Регистрация антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела – ИМТ¹) проводилась до начала терапии

¹ ИМТ = масса тела (кг)/квадрат роста (м).

(фон) и на 3, 6, 12 и 18 месяцах лечения (I, II, III и IV этапах терапии соответственно). В процессе исследования было сформировано 5 групп (группирующий признак – монотерапия одним из изучаемых препаратов): I группа – терапия рисперидоном; II группа – оланзапином; III группа – клозапином; IV группа – кветиапином и V группа – амисульпридом.

Популяционное исследование включало одномоментное комплексное обследование больных шизофренией и ШАР, находившихся на динамическом амбулаторном наблюдении на территории 5 участков ПНД №8 города Москвы в 2003–2004 годы, обслуживающего районы Богородский, Гольяново, Преображенский, Метрогородок и Сокольники. Общая численность населения исследуемой территории составляла 294 350 человек. На момент обследования всего под диспансерным наблюдением состояло 1 338 мужчин и 2 347 женщин. Путем сплошного анализа амбулаторных карт в соответствии с указанными выше критериями для дальнейшего клинического изучения было отобрано 123 больных, из них 65 мужчин и 58 женщин в возрасте от 21 до 55 лет с длительностью заболевания от 3 до 16 лет.

Вновь выявленные больные ретроспективно присоединялись к сформированным ранее группам с целью увеличения их репрезентативности. Таким образом, в анализ настоящего исследования вошли данные о 346 больных.

В целом исследованные группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

На выделенных этапах терапии, помимо измерения основных антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ), вычислялась межэтапная разница показателей веса тела, что позволяло выявить наличие или отсутствие фармакогенной прибавки веса.

Анализ исследуемых показателей проводился как в выделенных группах, так и внутри групп с учетом гендерного фактора.

Обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми в медицине методами статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показывает, что прибавка веса тела у больных в процессе длительной противорецидивной терапии в целом выявлялась в 52,2% случаев при терапии рисперидоном; в 70,2% – оланзапином; в 50,8% – клозапином; в 22,0% – кветиапином и в 20% случаев – амисульпридом.

Таким образом, по снижению частоты встречаемости этого побочного эффекта, атипичные антипсихотики распределились следующим образом: оланзапин → рисперидон → клозапин → кветиапин → амисульприд.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными других исследований, обращает на себя внимание тот факт, что они совпадают

только в отношении кветиапина и амисульприда (1, 9, 11, 13).

При терапии рисперидоном частота больных с прибавкой веса оказалась выше, чем при применении клозапина, хотя различия и не достигали уровня статистической значимости. Более того, доля пациентов с прибавкой веса тела при терапии оланзапином обнаруживалась достоверно ($p < 0,01$) чаще по сравнению с клозапином, что также противоречит данным большинства исследований (4, 6, 8, 10, 12).

Однако следует подчеркнуть, что приводимые данные получены нами при учете всех случаев прибавки веса, что, по всей вероятности, и послужило причиной выявленных противоречий.

При анализе частоты встречаемости больных только со значимым увеличением (более 5–7% от фоновых показателей) веса тела, то есть фармакогенной прибавкой веса тела, препараты распределились следующим образом: 47,6% больных при терапии оланзапином, 44,2% больных – клозапином; 42,0% больных – рисперидоном; 11,1% – амисульпридом и 10,3% – кветиапином. Таким образом, лишь терапия рисперидоном показала более высокую частоту встречаемости фармакогенной прибавки веса по сравнению с данными, приводимыми D.V.Allisson (7), J.K.Green (11), Е.Ваниной (1), J.W.Newcomes (14).

Представляет большой интерес установление различий влияния длительной терапии каждым из исследованных препаратов на изменение веса тела у больных шизофренией и ШАР с учетом гендерного фактора.

Данные по частоте встречаемости изменения веса у пациентов мужского пола приведены на рис. 1.

Как видно из данных рис. 1, динамика частоты встречаемости изменения веса у мужчин имеет особенности, характерные для каждого препарата. Доля больных с повышением веса на I, II и III этапах (3, 6, 12 месяцы терапии) была достоверно ($p < 0,01$) выше при терапии оланзапином по сравнению с остальными препаратами. Терапия амисульпридом, наоборот, приводила к самому незначительному увеличению веса в эти периоды терапии. Оланзапин и рисперидон обнаружили сходство в динамике частоты встречаемости больных с повышением веса тела: происходило достоверное ($p < 0,01$) повышение доли больных с прибавкой веса к 6-му месяцу терапии, а затем достоверное ($p < 0,01$) ее снижение к 12-му месяцу терапии. Однако в отличие от рисперидона, при терапии которым этот показатель к 18-му месяцу терапии не изменялся, при терапии оланзапином обнаруживалось его достоверное ($p < 0,01$) снижение. Кроме того, при терапии этими препаратами к 18-му месяцу терапии в 3,3% случаев отмечалось снижение веса.

При терапии клозапином у мужчин происходило снижение частоты встречаемости повышения веса ко II этапу (6 мес.), а затем ее повышение к 12-му

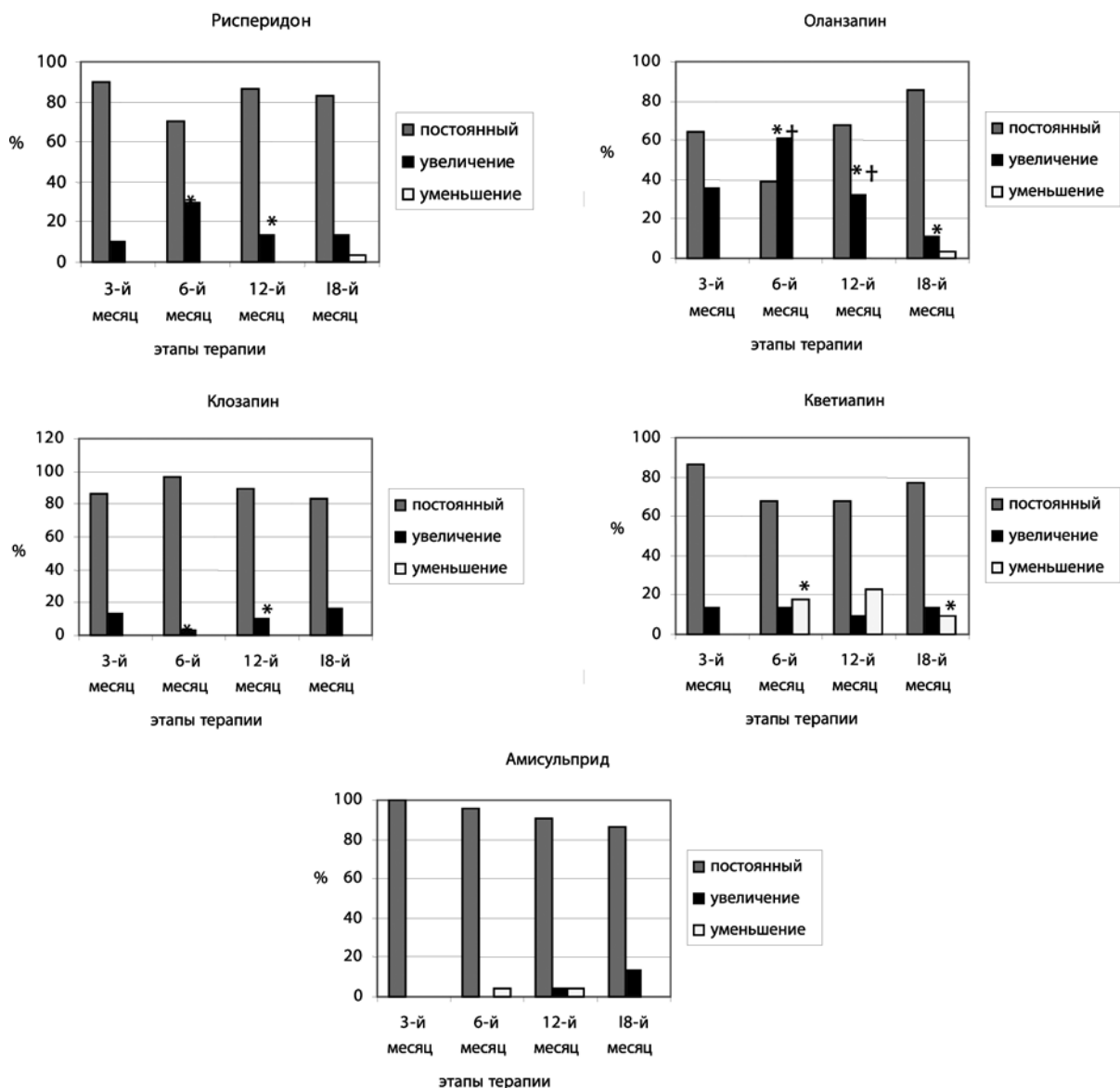


Рис. 1. Доля пациентов с изменением веса в процессе длительной противорецидивной терапии атипичными антипсихотиками (мужчины)

Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий между выделенными этапами терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$); † – достоверность межгрупповых различий на выделенных этапах терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$).

месяцу терапии. И в том, и в другом случае обнаруживались статистически достоверные ($p < 0,001$) изменения показателей. К 18-му месяцу терапии выявлялись слабые тенденции к увеличению доли больных с повышением веса. Снижения веса тела у больных на данном препарате не происходило.

Терапия кветиапином у мужчин не приводила к изменениям показателя: на всех этапах терапии, частота больных с повышением веса тела колебалась в пределах 9,0–13,6%. Вместе с тем, при терапии кветиапином происходило снижение веса тела у больных на II, III и IV (6, 12, 18 мес.) этапах терапии, что отличает этот препарат от всех остальных.

Следует отметить, что длительная терапия амисульпридом фактически не оказывала влияния на вес тела у мужчин. Исключение составлял IV этап (18 мес.) терапии, когда происходило достоверное

($p \leq 0,04$) повышение доли больных с повышением веса.

Следует также отметить, что к 18-му месяцу терапии все препараты не обнаружили разницы в частоте больных с повышением веса тела.

У больных женского пола, так же, как и у мужчин, терапия оланзапином обнаруживала самую высокую частоту встречаемости больных с повышением веса тела в течение 1 года лечения (рис. 2).

К IV этапу (18 мес.) доля пациентов с повышением веса при терапии указанным препаратом имела статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия в частоте формирования только с кветиапином и амисульпридом. Однако в отличие от мужчин, при терапии оланзапином у женщин не обнаруживалось различий в частоте больных с прибавкой веса к 3-му и 6-му месяцам лечения. В дальнейшем (к 12 мес.)

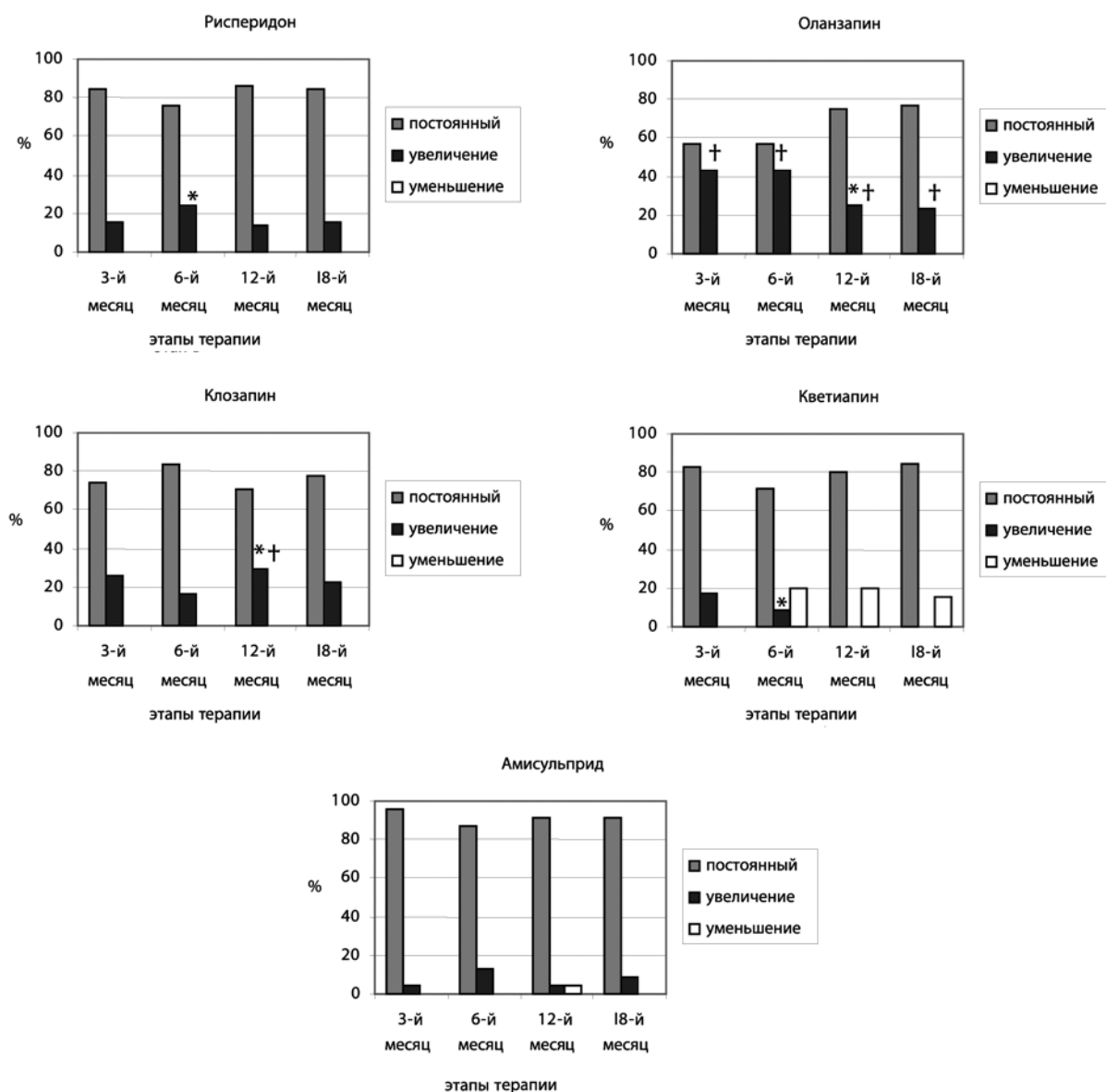


Рис. 2. Доля пациентов с изменением веса в процессе длительной противорецидивной терапии атипичными антипсихотиками (женщины)

Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий между выделенными этапами терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$);

† – достоверность межгрупповых различий на выделенных этапах терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$).

происходило достоверное ($p < 0,01$) снижение доли этих больных, и к 18-му месяцу терапии этот показатель не претерпевал изменений.

При терапии рисперидоном и клозапином динамика частоты встречаемости больных с повышением веса тела была сходна как у мужчин, так и у женщин.

При терапии кветиапином доля больных с повышением веса тела достоверно ($p < 0,01$) снижалась к 6-му месяцу и уже к 12-му месяцу, так же, как и к 18-му месяцу больные с прибавкой веса в данной группе отсутствовали. Напротив, с 6-го месяца терапии возрастало количество больных со снижением веса тела, которое было характерно и для всех последующих этапов.

Как и у мужчин, амисульприд у женщин обнаружил менее значимое влияние на вес тела, по сравнению с остальными антипсихотиками.

Первичный анализ данных о фармакогенной прибавке веса показал, что распределение этого показателя отличается от нормального. На рис. 3 кривая обозначает аппроксимацию частот с нормальным распределением у пациентов, увеличивающих свой вес за первые 3 месяца терапии. Удаленные группы значений можно считать выбросами, связанными с причинами, не имеющими отношения к оцениваемому влиянию (в данном случае – действию препаратов). По всем периодам как выбросы мы интерпретировали показатели увеличения веса тела более чем на 20%.

Данные о частоте встречаемости фармакогенной прибавки веса у мужчин приведены на рис. 4.

Как видно из данных рис. 4, у мужчин фармакогенная прибавка веса отмечалась при терапии оланзапином и клозапином на всех этапах терапевтиче-

Рис. 3. Показатели прибавки веса к 3-му месяцу длительной противорецидивной терапии у больных параноидной шизофренией и ШАР (%)

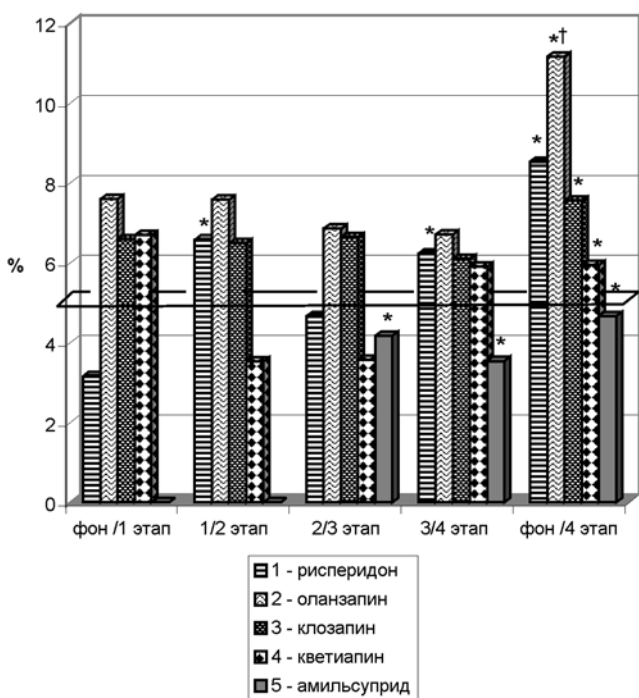
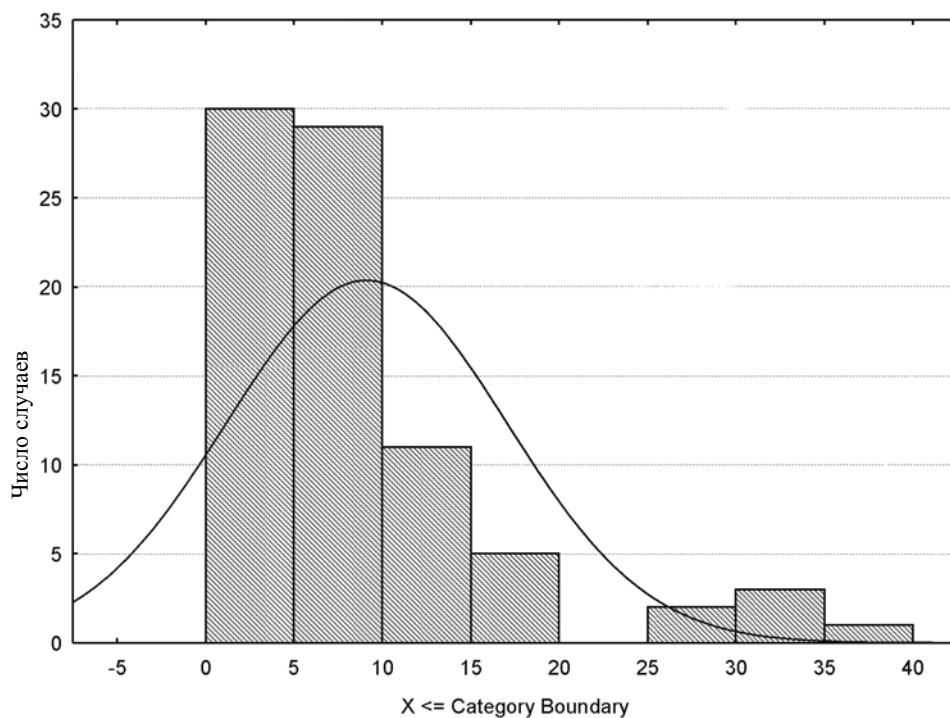


Рис. 4. Частота встречаемости больных с прибавкой веса у мужчин на этапах длительной противорецидивной терапии (%)
Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий между фоновыми показателями и этапами терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$); † – достоверность межгрупповых различий между фоновыми показателями и 18 месяцами терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$).

ского процесса; при терапии риспериδοном – только в периоды 3–6 и 12–18 месяцев терапии; при терапии кветиапином – фон – 3 месяц и 12–18 месяцы лечения. Терапия амисульпридом хотя и приводила к повышению средних показателей прибавки

веса после 12 месяцев, однако, она не могла быть оценена как фармакогенная, так как не превышала 5% на каждом из исследуемых периодов лечения. В целом, то есть за 18 месяцев терапии, значимая прибавка веса происходила при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином и кветиапином, причем средние показатели были достоверно выше ($p < 0,01$) при терапии оланзапином по сравнению с остальными препаратами.

В отличие от мужчин фармакогенная прибавка веса у женщин (рис. 5) характерна для терапии (на всех ее этапах) оланзапином и рисперидоном; в периоды фон – 3 месяц, 3–6 месяцы и 12–18 месяцы – клозапином и фон – 3 месяц и 6–8 месяцы – кветиапином. Кроме того, в отличие от мужчин, при терапии амисульпридом в период с 12 по 18 месяцы у женщин прирост массы тела составлял 8,14%, что соответствует фармакогенной прибавке веса. Более того, за весь период (1,5 года) значимую прибавку веса обнаруживали больные при терапии всеми препаратами.

С целью сравнительной оценки динамики веса тела (наличия или отсутствия ожирения) у больных в процессе длительной противорецидивной терапии был проведен анализ динамики ранжированных показателей ИМТ (табл. 1, 2).

Как видно из данных, приведенных в табл. 1 и 2, при терапии рисперидоном и оланзапином повышение веса тела происходило у пациентов с нормальным весом, а также с дефицитом веса, что выражается в достоверном ($p < 0,01$) снижении доли пациентов с ИМТ $< 25,0 \text{ кг/м}^2$ и ИМТ $< 18,0 \text{ кг/м}^2$ и достоверном ($p < 0,01$) повышении доли пациентов с 1 степенью избыточного веса (ИМТ $> 25,0 \text{ кг/м}^2$). При терапии клозапином у пациентов обоих полов прибавка веса отмечалась независимо от фоновых зна-

Рис. 5. Частота встречаемости больных с прибавкой веса у женщин на этапах длительной противорецидивной терапии (%)

Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий между фоновыми показателями и этапами терапии (критерий χ^2 , $p < 0,01$); † – достоверность межгрупповых различий между фоновыми показателями и 18 месяцами терапии (%) (критерий χ^2 , $p < 0,01$).

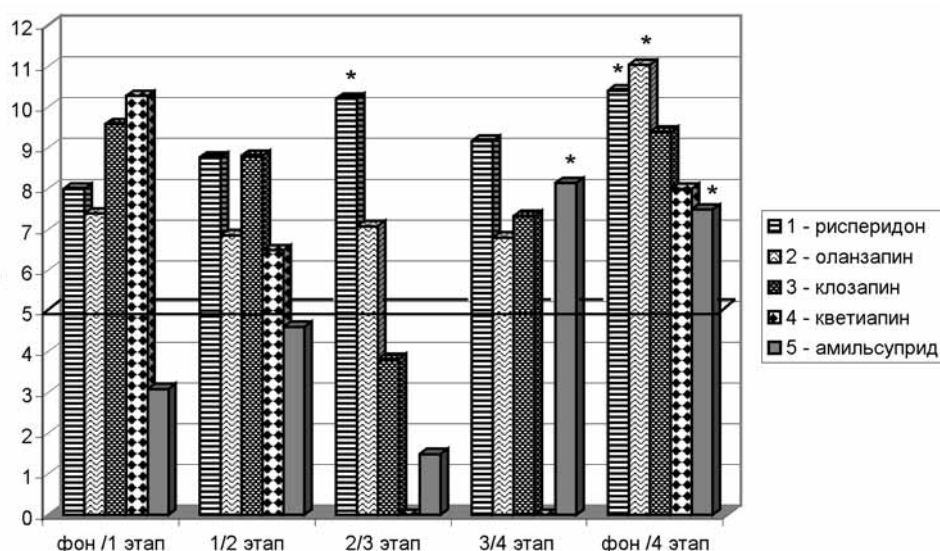


Таблица 1

Динамика ранжированных показателей ИМТ в процессе длительной противорецидивной терапии антипсихотиками у мужчин (%)

Этапы	Препарат					ИМТ
	Рisperидон n=30	Оланзапин n=28	Клозапин n=30	Кветиапин n=22	Амисульприд n=13	
Фон	–	3,8*	–	–	–	1
	76,6	65,3	56,6	59	76,9	2
	20	30,7	40	31,8	23	3
	3,3	–	3,3	–	–	4
	–	–	–	9,1	–	5
3 мес.	–	–	–	–	–	1
	73,3	61,5	50	50	76,9	2
	23,3	34,6	43,3	40,9	23	3
	3,3	3,8	3,3	–	–	4
	–	–	3,3	9,1	–	5
6 мес.	–	–	–	–	–	1
	66,6	38,4	50	54,4	76,9	2
	30	57,6	43,3	36,3	23	3
	3,3	–	3,3	–	–	4
	–	3,8	3,3	9,1	–	5
12 мес.	–	–	–	–	–	1
	63,3	34,6	50	68,1	76,9	2
	33,3	61,5	43,3	18,1	23	3
	3,3	–	3,3	4,5	–	4
	–	3,8	3,3	9,1	–	5
18 мес.	–	–	–	4,5	–	1
	60*	34,6*	50	63,6	76,9	2
	33,3*6,7	61,5*	40	18,1	23	3
	–	–	3,3	4,5	–	4
	–	3,8	6,7	9,1	–	5

Примечания: Ранжирование показателей ИМТ: 1 – дефицит веса (<18,5); 2 – нормальный диапазон (18,5–24,9); 3 – 1 степень избыточного веса (25,0–29,9); 4 – 2 степень избыточного веса (30,0–34,9); 5 – 3 степень избыточного веса (>34,9);

* – достоверность различий частот ранжированных показателей ИМТ в выделенных группах (χ^2).

чений, о чем свидетельствует отсутствие динамики ранжированных показателей ИМТ. Отличительной особенностью терапии кветиапином являлось то, что повышение веса тела было характерно для больных с нормальным весом или его дефицитом, тогда как снижение – для больных с избыточным весом. Терапия амисульпридом, отличаясь незначительным влиянием на вес тела, не приводила к изменениям ранжированных показателей ИМТ на всех этапах терапии.

Таким образом, анализ полученных данных показывает, что длительная противорецидивная терапия оланзапином достоверно чаще ($p < 0,01$) приводит к повышению веса тела в течение первого года лечения и, наоборот, терапия амисульпридом оказывает самое незначительное влияние на вес тела у больных в этот временной период. Кроме того, для длительной терапии кветиапином отличительной особенностью является снижение веса тела после 6-го месяца применения препарата. Указанные особен-

Динамика ранжированных показателей ИМТ в процессе длительной противорецидивной терапии антипсихотиками у женщин (%)

Этапы	Препарат					ИМТ
	Рisperидон n=58	Оланзапин n=56	Клозапин n=31	Кветиапин n=46	Амисульприд n=32	
Фон	3,4	5,2*	3,2	6,5	–	1
	67,2	62	32,2	60,8	71,8	2
	17,2	27,5	45,1	23,9	21,8	3
	6,9	3,4	12,9	6,5	6,3	4
	5,2	1,7	6,5	2,2	–	5
3 мес.	3,4	–	3,2	4,3	–	1
	63,7	50	22,5	63	71,8	2
	18,9	44,8	51,6	19,5	21,8	3
	8,6	3,4	12,9	10,8	6,3	4
	5,2	1,7	9,7	2,2	–	5
6 мес.	3,4	–	3,2	2,2	–	1
	60,3	34,4	19,3	58,6	68,7	2
	22,4	56,8	54,8	28,2	25	3
	8,6	6,9	12,9	8,7	6,3	4
	5,2	1,7	9,7	2,2	–	5
12 мес.	3,4	–	3,2	2,2	–	1
	56,8	25,8	12,9	67,3	68,7	2
	22,4	63,7	58	23,9	25	3
	12	8,6	12,9	4,3	6,3	4
	5,2	1,7	12,9	2,2	–	5
18 мес.	1,7*	–	3,2	2,2	–	1
	55,1*	24,1*	9,7	69,5	62,5	2
	24,1*	63,7*	61,2	21,7	28,1	3
	13,7	8,6	9,7	4,3	9,4	4
	5,2	3,4	16,1	2,2	–	5

Примечания: см. табл. 1.

ности характерны для пациентов обоих полов. И, наконец, сходство в динамике изучаемого показателя обнаруживают оланзапин и рисперидон у мужчин и рисперидон и клозапин у женщин. Кроме того, можно сделать вывод, что атипичные анти-

психотики различаются между собой по выраженности фармакогенной прибавки веса, имеют характерные временные особенности ее формирования, зависят от гендерного фактора и, в ряде случаев, от изначальных показателей веса тела.

ЛИТЕРАТУРА

- Ванина Е., Подольская А., Седки К. и соавт. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // *Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии* (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 2–8.
- Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // *Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии* (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 22–28.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 312 с.
- Крылов В.И. Метаболические эффекты атипичных нейролептиков // *Российский психиатрический журнал*. – 2004. – № 3. – С. 47–51.
- Лавин Л. Эндокринология. – М., 1999. – 1128 с.
- Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, Вып. 2. – С. 162–172.
- Allison D.B., Mentor J.M., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, N 11. – P. 1686–1696.
- 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.
- Bernstein J.G. Induction of obesity by psychotropic drugs // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 499. – P. 203–215.
- Bustillo J.R., Buchanan R.W., Irish D., Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 817–819.
- Green 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.
- Kinon B.J., Basson B.R. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 92–100.
- Masand P.S., Blackburn C.L., Ganguli R. et al. Weight gain associated with the use of antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Audiograph Series. – P. 2.
- Newcomes J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 51, N 8. – P. 480–491.

THE EFFECT OF LONG-TERM MAINTENANCE THERAPY WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON BODY WEIGHT OF PATIENTS WITH PSYCHIATRIC DISORDERS

L. N. Gorobets

This article presents the results of an investigation concerning the effects of relapse preventing medication with risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine and amisulpride on the body weight of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders (SAD). The results of the epidemiological, population and anthropometric study of 346 patients show that medication, specifically olanzapine, clozapine and risperidone, leads

to significant increase of patients' body weight during the first year of treatment while quetiapine and amisulpride do not produce such noticeable change of the body weight. The dynamics of pharmacogenic body weight increase seems to depend on the factors of time, gender and initial anthropometric characteristics.