

Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков

Мазо Г.Э.^{1,3}, Кибитов А.О.²

¹ ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

² ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России,

³ СПбГУ

Резюме. Метаболические нарушения и связанные с ними сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа высоко распространены у пациентов с шизофренией. В статье проведен анализ связи риска формирования метаболических нарушений с генетическими факторами, поведенческими нарушениями, связанными с шизофренией, и используемой терапией. Уменьшение рисков развития обменных нарушений при использовании антипсихотической терапии связано с разработкой специализированных комплексных программ для создания условий своевременного выявления и коррекции метаболических дисфункций. Предложен комплексный подход к данной проблеме и представлена программа минимизации риска развития обменных нарушений.

Ключевые слова: метаболические нарушения; антипсихотики; индуцируемая антипсихотиками прибавка веса; терапевтический менеджмент; зипрасидон.

Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics

Mazo G.E.^{1,3}, Kibitov A.O.²

¹ St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

² Serbsky Federal Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions,

³ St.-Petersburg state university

Summary. Cardio-metabolic risk factors and diabetes mellitus type 2 are highly prevalent in patients with schizophrenia. Decrease of metabolic risks associated with use of atypical antipsychotics is connected with the development of specialised programs. They can prevent and treat metabolic disorders. This article presents a comprehensive approach to the problem and proposes a solution to minimise the risk of metabolic disorders. The analysis dependence risk of formation of metabolic disorders with genetic factors, behavioral disorders, associated with schizophrenia and therapy presented in the article.

Key word: adverse metabolic effects; antipsychotics; antipsychotic-induced weight gain; therapeutic management; ziprasidone.

В последние годы в научной литературе можно считать устоявшимся термин «терапевтический менеджмент». Действительно, терапевтический процесс можно рассматривать с позиции управления, т.к. он представляет собой сложный комплекс мероприятий, нацеленных на решение поставленной задачи — уменьшения выраженности болезненных проявлений, достижения и сохранения ремиссии, улучшение качества жизни и социального функционирования пациентов. Любой менеджмент сопровождают определенные риски, которые должны учитываться при выработке базовых принципов, обеспечивающих его эффективность. Именно поэтому в настоящее время в теории управления такое внимание уделяется риск-менеджменту или управлению рисками. Разнообразие рисков дает возможность разделить их на явные (ожидаемые) и скрытые. Это объединяет медицинский менеджмент с любым другим. К явным рискам в медицине относятся резистентность к терапии, побочные эффекты психотропных препаратов и отказ пациентов от проводимого лечения. Вместе с тем, существует огромное количество скрытых рисков (личностные, средовые, генетические), отсутствие внимания к которым препятствует эффективности достижения поставленной задачи.

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

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

Оценка актуальности проблемы

Середина 90-х годов прошлого столетия характеризуется обращением исследователей к вопросу качества жизни пациентов с психическими заболеваниями, что включало и оценку соматических проблем. Продолжительность жизни пациентов с шизофренией на 10 лет меньше, чем в общей популяции [28]. Основные причины смерти, не связанные с суицидом — сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Избыточный вес — проблема, которая широко распространена в об-

шестве в целом и у пациентов, страдающих шизофренией. В популяции больных шизофренией, избыточная масса тела регистрируется в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Причем ИМТ более 30 (свидетельствующий об наличии ожирения) существенно чаще преобладает в этой популяции [7]. Диабет в популяции больных шизофренией распространен выше, чем в общей популяции. И это касается всех возрастных групп — в возрасте 15–25 лет различия составляют 2%, в то время как в возрастной группе 55–65 лет — 20% [18]. Столь критическое нарастание заболеваемости диабетом может быть сопряжено как с влиянием шизофрении на риски формирования диабета, так и с приемом антипсихотиков.

В медицине широкое распространение получила концепция метаболического синдрома, которая привлекает внимание клиницистов, работающих в различных областях медицины [21]. Термин «метаболический синдром» был выделен в связи с тем, что его клинический фенотип — нарушение углеводного и жирового обмена, а также абдоминальная форма ожирения помогает выявить лиц, подверженных повышенному риску диабета 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям.

По данным Всемирной организации здравоохранения, метаболический синдром среди европейского населения выявляется у 15,7% мужчин и 14,2% женщин в возрасте от 30 до 89 лет [38]. Однако, в группе пациентов с психическими расстройствами отдельные проявления и сформированный метаболический синдром встречается чаще. Были получены убедительные данные, что у пациентов, страдающих шизофренией, выявляемость метаболического синдрома достигает 60 % [39], что отражает повышенные риски сердечно-сосудистой патологии и диабета у данной категории пациентов. Недавно проведенный мета-анализ показал, что избыточную массу тела и ожирение имеют 50% пациентов с шизофренией, гипергликемию — 20%, нарушения липидного обмена — 40% [45]. Причем, нарастание пациентов с сформированным метаболическим синдромом происходит не только в старших возрастных группах, но и существенно зависит от длительности болезненного процесса [24], что определяет необходимость оценки роли препаратов, используемых в лечении шизофрении в формировании метаболических нарушений.

Оценка вероятности риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков

В течение длительного времени антипсихотики первой генерации (традиционные антипсихотики) оставались единственным средством для лечения больных шизофренией. В настоящее время ограничения их применения часто связывают с большим количеством неврологических побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Но кроме этого, большое количество пациен-

тов с хронической формой заболевания были резистентны к терапии и, несмотря на способность нейролептиков первого поколения купировать острую психотическую симптоматику и предотвращать их рецидив, они мало влияли на долгосрочные перспективы и не улучшали прогноз [36].

Антипсихотики второй генерации (АВГ) или атипичные антипсихотики — препараты, которые в настоящее время широко используются в психиатрии. На современном этапе они являются препаратами первого выбора при терапии шизофрении, включая пациентов с первым эпизодом психоза [52]. Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность АВГ, сравнимую с традиционными антипсихотиками, в отношении контроля над продуктивными шизофреническими симптомами [17]. В настоящее время определены и преимущества атипичных антипсихотиков. Это относится к их способности оказывать влияние на негативные [51] и когнитивные [68] нарушения.

С применением АВГ в психиатрии связано и усиление внимания врачей к ожирению и метаболическим нарушениям у пациентов с психическими расстройствами. Были получены результаты, что антипсихотики (в большей степени второй генерации) негативно воздействуют на все компоненты метаболического синдрома (повышение массы тела, нарушение углеводного и липидного обмена) [6; 9].

Все это определяет необходимость особой эндокринной настороженности при назначении АВГ, т.к.:

- Атипичные антипсихотики позиционируют как препараты выбора для проведения противорецидивной терапии, что определяет необходимость длительного, а, зачастую, и пожизненного использования этих препаратов.
- При недостаточном внимании и отсутствии корректирующих мероприятий нейроэндокринные дисфункции ведут к развитию таких серьезных заболеваний как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, что уменьшает продолжительность жизни пациентов;
- Эндокринные дисфункции (увеличение массы тела, половые нарушения) существенно влияют на комплайнс и могут являться причиной отказа пациентов от приема терапии;
- Нейроэндокринные нарушения оказывают влияние на качество жизни и уровень социального функционирования пациентов;

Изучение внешних и внутренних факторов, сопряженных с развитием риска

Выявляемость метаболического синдрома у пациентов, страдающих шизофренией, выше, чем в общей популяции, и это нельзя связать только

с приемом психотропных препаратов. Большинство исследований, оценивающих риски формирования метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, проведены на популяции пациентов, принимающих психотропные препараты. Вместе с тем, существует ограниченное количество публикаций, оценка метаболических рисков в которых проводилась у пациентов, не получавших терапию. При таком анализе метаболический синдром выявлялся у 11—69% на фоне антипсихотической терапии и 4—26% нелеченых пациентов [45]. Эти данные с одной стороны подтверждают роль антипсихотиков в формировании метаболических нарушений, но с другой — свидетельствуют о задействованности и других механизмов. Шизофрению, связанный с ней образ жизни, негативное влияние психотропных препаратов можно ли рассматривать в качестве отдельных независимых факторов риска формирования метаболического синдрома — остается вопросом открытым. Кроме этого, нельзя исключить и генетической связи шизофрении с ожирением и нарушениями углеводного и липидного обмена.

3.1. Генетические факторы

Связь шизофрении и метаболического синдрома была показана еще до начала применения антипсихотиков. Имеются доказательства генетической общности шизофрении и метаболического синдрома, что дает основания предполагать более сложный характер его возникновения, чем простой эффект приема атипичных антипсихотиков [12]. Существуют предположения о наличии общих генетических факторов для шизофрении и диабета 2 типа, отмечаемые задолго до оценки эффектов образа жизни и фармакологической терапии [29].

Однако, генетические и эпигенетические исследования, направленные на поиск общих механизмов шизофрении и кардиоваскулярной патологии — частого осложнения метаболического синдрома, обеспечивающего высокий уровень летальности, у пациентов с первым эпизодом шизофрении или пациентов без фармакотерапии не увенчались успехом [23].

Высокий уровень межиндивидуальной вариабельности метаболических нарушений у пациентов с шизофренией на фоне терапии АБГ предполагает значительное влияние генетических факторов [49]. Согласно данным близнецовых исследований, вклад генетических факторов в уровень количественного показателя метаболических нарушений — индуцированной антипсихотиками набора веса (ИАНВ) оценивается в 60-80%, однако оценка учитывает общий набор веса с начала терапии (АПГ и АБГ совместно), а отдельный эффект АБГ (клозапин, оланзапин и рисперидон) оценить не удалось, [26]. Тем не менее, имеется прямое доказательство существенного генетического контроля риска ИАНВ, что делает возможным и адекватным применение генетических и фармакогенетических методов для его анализа.

Уровень генетического риска метаболических нарушений при терапии АБГ у пациентов с шизофренией как вероятность развития этих нарушений, обусловленная только генетическими причинами, может быть связан с их сложной генетической архитектурой и несколькими аспектами многостороннего генетического контроля: 1) эффекта самого препарата в рамках фармакогенетической модели; 2) метаболических нарушений; 3) связи метаболических нарушений с шизофренией; 4) опосредованного эффекта препарата на патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений. Не исключено, что имеется значительное перекрытие генетических систем, отвечающих как за фармакогенетические эффекты, так и контролирующих этиологию и патогенез самого заболевания [12].

Важным аспектом является проблема генетического риска формирования метаболических нарушений как таковых — нарушений липидного, углеводного и энергетического обмена, а также метаболического синдрома и его основных компонентов. Возможно, имеются как независимые механизмы их генетического риска, так и механизмы, взаимосвязанные, пересекающиеся и взаимодействующие с генетическим риском шизофрении с аддитивным эффектом, который усиливается при применении антипсихотиков.

3.2. Факторы, связанные с заболеванием и образом жизни пациентов

Присутствие негативной симптоматики определяет поведенческие стереотипы (малоподвижный образ жизни, отсутствие физической нагрузки), которые способствуют формированию ожирения и связанных с ним соматических проблем. Пациенты, страдающие шизофренией, чаще чем в общей популяции, курят, имеют несбалансированный пищевой рацион, употребляют высококалорийную пищу с избытком соли. Каждый из этих факторов в отдельности и их совместное влияние способствуют ухудшению физического состояния и могут способствовать развитию серьезных, приводящих к инвалидизации и смерти от соматических заболеваний [48]. Пациенты, страдающие шизофренией, уделяют недостаточное внимание своему соматическому здоровью, редко обращаются к врачам общей практики [57], что препятствует диагностике соматических проблем на ранних этапах и ухудшает терапевтический прогноз.

3.3. Факторы, связанные с терапией

В настоящее время большинством исследователей признается критическая роль антипсихотической терапии в увеличении рисков развития метаболических нарушений у этой категории пациентов [53; 3]. Наибольший акцент делается на связь повышения массы тела с фармакологической активностью этих препаратов.

В первую очередь, необходимо признать, что в настоящее время нет антипсихотика, который

можно было бы признать полностью интактным в отношении возможности повышения веса тела пациентов в течении его применения. Это связано, фармакодинамическими характеристиками препаратов (табл. №1).

Таблица 1. Соотношение рецепторной активности и эндокринных побочных эффектов терапии	
Рецепторная активность	Клинические эффекты
Антагонист серотонин 5-HT _{2C}	Увеличение веса, диабет
Антагонист серотонин 5-HT _{2a}	Нарушения эякуляции
Антагонист серотонин 5-HT _{1A}	Увеличение веса, снижение уровня инсулина, гипергликемия
Антагонист гистамин H ₁	Увеличение веса, диабет
Антагонист допамин D ₂	Увеличение веса, гиперпролактинемия
Антагонист мускарин M ₃	Диабет

Nasrallah H. et al., 2007

По основному механизму действия атипичные антипсихотики (за исключением арипипразола) являются серотонин-дофаминовыми антагонистами. Влияние препаратов на дофаминовые (D₂) и серотониновые рецепторы может стимулировать центр аппетита в мозге, что ведет к изменению пищевого поведения. Блокада гистаминовых H₁-рецепторов может провоцировать ассоциированное с антипсихотиками повышение веса [51]. Профиль рецепторного влияния каждого отдельного антипсихотика существенно отличается. Прямая экстраполяция экспериментальных данных о влиянии на рецепторы отдельных представителей группы атипичных антипсихотиков, полученных *in vitro*, не всегда правомерна [2], что обусловлено как сложными медиаторными взаимодействиями, так и наличием других факторов, участвующих в развитии метаболических нарушений. В механизме ИАПВ может быть задействовано повышение поглощения жирных кислот из жирового депо, полиморфизм генов лептина, изменения метаболических регуляторных сигналов в гипоталамусе и стволе мозга [56]. Изучение генетических факторов высокой коморбидности шизофрении и метаболического синдрома выявило ряд генов риска в нескольких системах: ген, связанный с ожирением (FTO), связь которого с ожирением показана в общей популяции; система лептина, гормона гипоталамуса, регулирующего пищевое поведение и энергетический обмен — гены лептина и рецептора лептина (LEP, LEPR); система метаболизма фолата — ген фермента метилентетрафолатредуктазы (MTHFR); и система серотонина, активно вовлеченная в регуляцию пищевого поведения, нейроэндокринные процессы, энергетический обмен и мишень многих АБГ — ген рецептора серотонина типа 2C (5HTR_{2C}) [44].

Существует мнение, что повышение веса при использовании атипичных антипсихотиков зависит от их влияния на половые гормоны и связано с индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемией [11]. Однако, не все пациенты, получающие терапию атипичными антипсихотиками, демонстрируют повышение массы тела, что дает возможность предположить определенную, а может и критическую роль генетического фактора.

На основании проведения клинических исследований было доказано, что как при краткосрочной, так и при длительной терапии наиболее высокие риски повышения массы тела регистрируются при применении клозапина, наименее значимые — у пациентов, получающих ziprasidon [53; 27]. Остальные антипсихотики второй генерации можно разделить на препараты с высоким риском повышения массы тела (оланзапин), умеренным риском (кветиапин, рисперидон) и с низким риском (арипипразол, ziprasidon) [19]. За исключением клозапина, у большинства антипсихотиков второй генерации наиболее значимые нарастания массы тела регистрируются на первых этапах терапии, спустя определенный промежуток времени (от нескольких месяцев до 1 года) масса тела стабилизируется [31].

При длительном, часто пожизненном приеме важна оценка влияния препарата на экспрессию генов, изменения которой могут быть критическим этапом развития побочных эффектов. Оланзапин, кветиапин, арипипразол, но не галоперидол, существенно активируют синтез синаптических белков, а ziprasidon активирует синтез синаптофизина. АБГ, в отличие от галоперидола, способствуют росту дендритов в культуре гиппокампальных нейронов [55].

Арипипразол способен изменять активность промотера гена BDNF и увеличивать экспрессию гена и синтез BDNF, оказывая существенное нейротрофическое действие [55]. Ziprasidon также имеет определенный нейротрофический эффект. В отличие от галоперидола, который снижает экспрессию гена BDNF в гиппокампе и неокортексе, вне зависимости от стресса, ziprasidon повышает экспрессию, сниженную в результате имобилизационного стресса [55]. В клетках жировой ткани ziprasidon, в отличие от клозапина, кветиапина и арипипразола, не вызывает повышение экспрессии генов клеточной дифференцировки адипоцитов и повышение уровней лептина и адипонектина, что говорит о различном влиянии этих препаратов на метаболизм углеводов и жиров на уровне регуляции экспрессии генов [60].

С позиции эффективного менеджмента важно выделить индикаторный показатель, к которому предъявляются следующие требования:

- Должен являться предиктором развития рисков.
- Должен быть удобным для оценки.
- Должен быть интегральным.
- При эффективном контроле и минимизации должен способствовать снижению риска.

Этим требованиям отвечает показатель «фармакогенная прибавка веса» или «клинически значимое увеличение массы тела» (более чем на 7%), т.к. такие метаболические нарушения как дислипидемия, инсулинорезистентность рассматриваются как вторичные, и предполагается их связь прежде всего с развитием ожирения (в большей степени его абдоминальной формы) [30]. Рациональность использования для этих целей показателя, свидетельствующего о нарастании массы тела, является:

- Экстремальное повышение массы тела (более чем на 7%) в течение первых 6 недель терапии года приема препарата оказывает негативное соматическое влияние [54], т.к. в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [10]. Возможно, уровень генетического влияния связан с предыдущей терапией и это влияние можно рассматривать как критическое. Риск ожирения в общей популяции связывают с вариантами гена, в частности, полиморфизма rs9939609, гена FTO, кодирующего белок семейства ферментов альфа-кетоглутарат — зависимой диоксигеназы, активно вовлеченной в энергетический гомеостаз. Его экспрессия усиливается в гипоталамусе в результате пищевой депривации, но не связана с мотивацией потребления пищи. Важным свойством FTO является его активность в отношении деметилирования ДНК и в особенности РНК, что имеет большое значение для эпигенетических процессов.
- Показатели, характеризующие ожирение (прежде всего абдоминальную форму), обязательный компонент метаболического синдрома. [4].
- Нарастание массы тела — показатель, влекущий за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена).
- На ранних стадиях метаболический синдром является потенциально обратимым состоянием и, при соответствующем лечении, можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его основных проявлений. [5].
- Доступность его оценки, как при каждом посещении врача, так и самим пациентом.

В таблице № 2 приведен анализ клинических исследований, репрезентативных с точки зрения доказательной медицины, о влиянии антипсихотиков как на риски развития отдельных компонентов, так и сформированного метаболического синдрома [34].

Эти данные убедительно доказывают связь фармакогенной прибавки веса с риском формирования метаболического синдрома и могут служить основанием для разработки стратегических моделей минимизации риска у пациентов, принимающих антипсихотическую терапию.

Разработка стратегических моделей минимизации побочных эффектов

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

4.1. Модуль 1 — выбор инициального антипсихотика

Сравнение эффективности современных антипсихотиков, даже при анализе возможности их влияния на когнитивные и негативные нарушения, позволяют говорить только о преимуществах, выделенных в работах, проведенных на малых выборках пациентов. Проведенные мета-анализы, с учетом двойных слепых контролируемых исследований показывают сравнимую эффективность АПГ АВГ. В настоящее время при ле-

Таблица № 2				
антипсихотик	Повышение массы тела	Нарушения углеводного обмена	Нарушения липидного обмена	Метаболический синдром
арипипразол	Низкий	низкий	Низкий	низкий
клозапин	Высокий	высокий	Высокий	высокий
рисперидон	Средний	От среднего до низкого	Низкий	Данных нет
кветиапин	Средний	От среднего до низкого	Средний	средний
сертиндол	Низкий	Данных нет	Данных нет	Данных нет
зипрасидон	Низкий	низкий	Низкий	низкий

чении шизофрении все современные антипсихотические препараты имеют больше сходства, чем различий, примерно одинаково эффективны при глобальной оценке и различаются, в основном, по вызываемым побочным эффектам, в частности по соотношению эффективности и переносимости, не являясь, таким образом, ни строго специфичными, ни идеальными [17; 46]. Именно это определяет тенденцию, которая четко контурируется в последние годы — выбор антипсихотика, опираясь на спектр побочных эффектов [52]. Необходимо отметить, что различия в побочных эффектах антипсихотических препаратов хорошо изучены и имеют доказательную базу. Такой подход имеет дополненное преимущество — тщательный анализ соматического состояния пациента позволяет выделить пациентов, составляющих группу риска по развитию тех или иных побочных эффектов.

Американская Диабетическая Ассоциация совместно с Американской Психиатрической Ассоциацией разработали специальный документ с указанием основных скрининговых критериев для назначения антипсихотиков и протокол мониторинга пациентов в процессе их длительного использования (табл. №3).

При решении вопроса назначения атипичных антипсихотиков необходимо провести скрининговое обследование пациентов для оценки имеющегося риска развития метаболических нарушений. Обследование включает: оценку наследственной предрасположенности к диабету, ожирению, гипертонической болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям; антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ, объем талии); лабораторные показатели (определение глюкозы в крови натощак, липидный спектр) и артериальное давление. При отклонении этих показателей от нормы, т.е. наличия настороженности в отношении развития метаболических нарушений, предпочтение должно отдаваться антипсихотикам с низким риском развития метаболических нарушений, например, zipрасидону.

Особое внимание следует уделять пациентам, имеющим наследственность, отягощенную сердечно-сосудистой патологией (ранние инфаркты, инсульты). В отличие от концентраций холестерина и триглицеридов, которые в значительной степени зависят от факторов среды (диеты, образа жизни, физиологического состояния орга-

низма), уровни Апо-А и Апо-В, а особенно их соотношение, находится под генетическим контролем и является более стабильными. Исследования взаимосвязей между содержанием апопротеинов и наличием атеросклероза выявило обратную для Апо-А и прямую для Апо-В корреляцию между уровнем этих апопротеинов и риском развития коронарного атеросклероза [63; 64]. Отношение Апо-В/Апо-А считается более эффективным показателем нарушений липопротеидного обмена и превосходит диагностическое и прогностическое значение индивидуальных апо-белков. Определение аполипотеинов и их соотношения позволяет выявить нарушение обмена липопротеидов даже при нормальном содержании липидов в крови.

Кроме того, необходимо учитывать, что определенные категории пациентов (женщины, пациенты молодого возраста и пациенты, у которых резкое повышение массы тела может оказать влияние на их социальное функционирование) особенно негативно относятся к риску повышения массы тела, что может повлиять на приверженность к лечению. В этих случаях при выборе конкретного антипсихотика можно использовать метод, «совместного принятия решения» (shareddecisionmaking-SDM). Его суть заключается в том, что врач предлагает пациенту для терапии несколько препаратов, подробно обсуждая преимущества и недостатки каждого. Особое внимание уделяется возможным побочным эффектам каждого из предложенных лекарств. Таким образом, пациент участвует в выборе лечения, понимает его цели и осведомлен о возможных побочных эффектах, что определяет более лояльное отношение при их развитии [22]. Такой подход делает пациента равноправным участником фармакотерапевтического процесса, что способствует развитию навыков партнёрского сотрудничества и самоконтроля развития побочных эффектов на ранних стадиях заболевания.

4.2. Модуль 2 — Мониторинг в процессе фармакотерапии

Согласно принятым рекомендациям, пациенты, получающие атипичные антипсихотики, нуждаются в регулярной оценке показателей, свиде-

Таблица 3. Протокол мониторинга для пациентов, получающих атипичные антипсихотики

	исходное	4 недели	8 недель	12 недель	ежеквартально	ежегодно	каждые 5 лет
Анамнез/ наследственность	X					X	
Вес (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	
Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

Рекомендации ADA/APA (2004) [9]

тельствующих о риске развития метаболических нарушений. Учитывая, что резкое нарастание массы тела и развитие метаболических нарушений наиболее вероятно на первых этапах терапии, более пристальный контроль необходим именно на этих этапах (1 раз в месяц), в дальнейшем проведение лабораторных анализов рекомендовано с меньшей частотой.

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

Тактика ведения таких пациентов зависит от результативности применяемой фармакотерапии. В случае появления фармакогенной прибавки массы тела на фоне хорошего терапевтического

результата целесообразно уменьшение дозы препарата, т.к. этот побочный эффект является дозозависимым [1].

В случае недостаточного эффекта от применяемой терапии — актуален вопрос о замене препарата. Сравнения побочных эффектов проводится как в прямых сравнительных исследованиях, так и в switch-исследованиях. Возможно, последние являются более точными, т.к. оценивают вероятность редукции или нарастания побочных эффектов, а, следовательно, и потенциальные риски при применении тех или иных препаратов. В следующей таблице представлены данные switch-исследований, на которые можно ориентироваться при развитии фармакогенной прибавки массы тела в процессе терапии и необходимости замены антипсихотической терапии. При этом необходимо принять во внимание, что повышение массы тела может быть сопряжено с повышенной седацией и гиперпролактинемией. Таким образом очевидна необходимость дополнительных исследований

Таблица № 4. Сравнительная оценка изменения побочных эффектов при замене антипсихотика

	После переключения						
	АПГ	ОЛЗ	РИСП	КВЕТ	АРИП	СЕРТ	ЗИПР
До переключения	АПГ	↑↑ вес ↓↓ ЭПС ↓ пролактин	↑ вес ↓ ЭПС	↑ вес ↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓ седация ↓↓ пролактин	↑ вес ↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин ↓ седация	↓ вес ↓ седация ↓ ЭПС ↓ Пролактин
	ОЛЗ	↓↓ вес ↑↑ ЭПС ↑ пролактин	↓↓ вес ↓ седация ↑ пролактин	↓ вес ↓ ЭПС ↓ пролактин	↓↓ вес ↓ седация ↓ пролактин	↓ вес ↓ седация ↓ ЭПС ↓ Пролактин	↓↓ вес ↓↓ седация ↓↓ пролактин
	РИСП	↓ вес ↑ ЭПС	↑↑ вес ↑ седация ↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓↓ ЭПС ↓↓ пролактин	↓ вес ↓↓ пролактин
	КВЕТ	↓ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ ЭПС ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↓ вес ↓ седация	↓ седация	↓↓ седация
	АРИП	↑↑ ЭПС ↑ седация ↑↑ пролактин	↑↑ вес ↑ седация ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ седация	↓ ЭПС	Нет данных
	СЕРТ	↓ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ седация ↑↑ пролактин	↑ вес ↑ ЭПС ↑ седация ↑ пролактин	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ седация ↑ ЭПС		↓ вес
	ЗИПР	↑ вес ↑↑ ЭПС ↑↑ седация ↑↑ пролактин	↑↑ вес	↑↑ ЭПС ↑↑ пролактин	↑ вес ↑↑ седация	Нет данных ↑ вес	

Адаптировано Weiden, P. J. (2006).; Weber M., Gutierrez AM. Etal(2009); Weiden PJ, Buckley PF. (2007); Zimmermann U. etal. 37 (2003)

АПГ — антипсихотики первой генерации; ОЛЗ — оланзапин; РИСП — рисперидон; КВЕТ — кветиапин; АРИП — арипипразол; СЕРТ — сертиндол; ЗИПР — зиспрасидон; ↑ — имеется риск повышения; ↑↑ — значительный риск повышения; ↓ — имеется тенденция к снижению; ↓↓ — значительная вероятность снижения

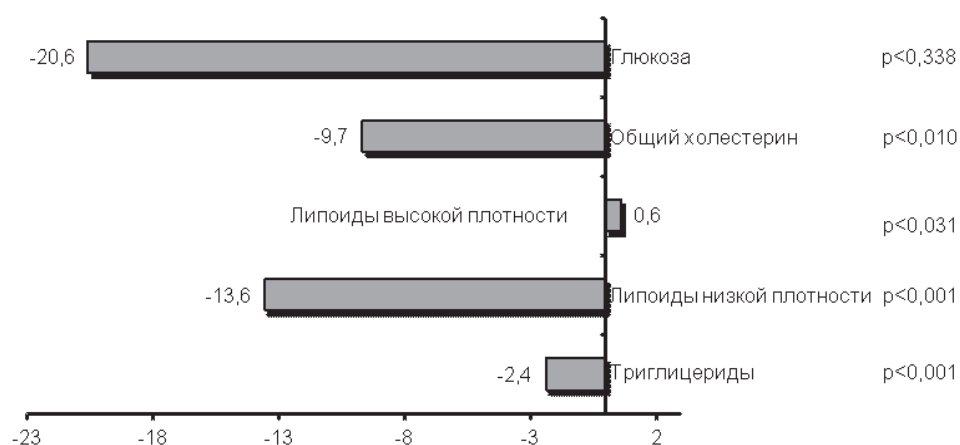


Рис. 1. Динамика метаболических параметров в начале и конце исследования KudlaD и соавт. 2007

Таблица 5. Влияние на липидный спектр zipрасидона и оланзапина у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством

Иссле-дова-ние	Доза мг/сут.	Триглицериды моль/л		Общий холестерин моль/л		Липопротеиды вы-сокой плотности		Липопротеиды низкой плотности	
		Исходная	Измене-ние	исходная	Измене-ние	Исход-ная	Измене-ние	Исходная	изменение
Breier et al.12	Зип 80-160	1.68	-0.24++	4.92	-0.33+	1.19	+0.02++	2.98	-0.27+
	Олз 10-20	1.62	+0.39	4.97	+0.08	1.24	-0.06	3.00	+0.02
Kinon et al.13	Зип 80-160	2.19	-0.11+	5.16	-0.30	1.25	-0.01	2.95	-0.19
	Олз 10-20	2.33	+0.15	5.24	-0.06	1.24	-0.05	3.04	-0.11
Simpson et al.11	Зип 80-160	1.39	-0.02	4.78	-0.03+			2.95	-0.03++
	Олз 5-15	1.40	+0.29*	4.75	+0.50			2.79	+0.34*

Зип-зипрасидон, олз-оланзапин. * p<0.001 по сравнению с исходной; + p<0.05, ++ p<0.001 по сравнению с оланзапином.

Harrison T.H и соавт. 2006.

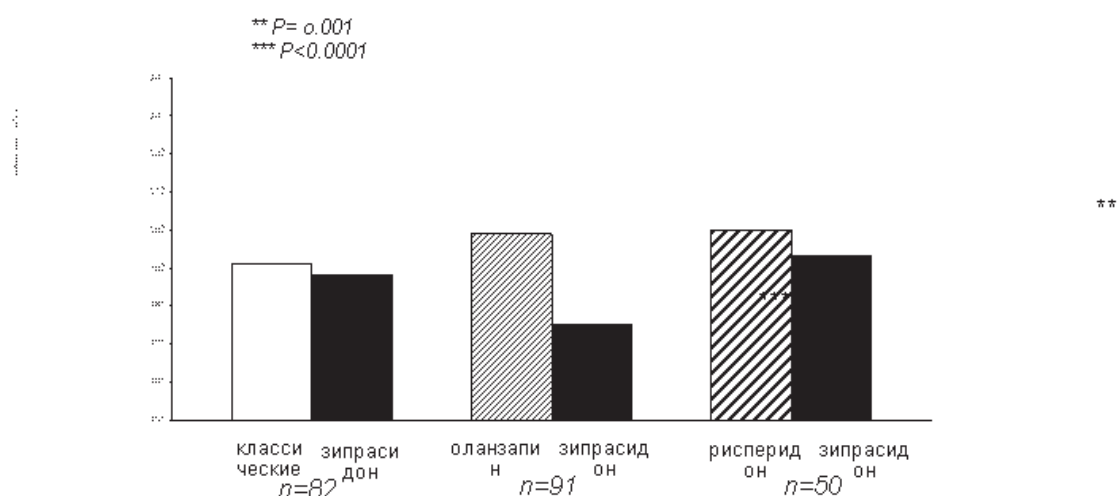


Рис. 2. Уровень средних нетошковых триглицеридов до и после переключения на зипрасидон WeidenP.J. и соавт. 2007

для исключения дополнительных рисков, способствующих повышению массы тела.

Анализ таблицы показывает, что в случае преобладания у пациентов заторможенности, которая может влиять на физическую активность и, следовательно, способствовать повышению массы тела, для предотвращения седативного эффекта препаратами выбора могут быть зипрасидон и рисперидон, а также сертиндол. При констатации повышения массы тела в процессе лечения, препаратом выбора может быть зипрасидон.

При использовании зипрасидона, препарата с низким риском повышения массы тела, отмечается благотворный эффект терапии в отношении липидного спектра.

На фоне терапии зипрасидоном отмечалось значительное снижение уровня общего холестерина ($-13,6$; $p < 0,001$), липопротеинов низкой плотности ($-9,7$; $p < 0,001$), триглицеридов ($-20,6$; $p < 0,010$) и значительное увеличение липопротеидов высокой плотности ($0,6$; $p = 0,031$), незначительное снижение уровня глюкозы [42] (рис.1). По данным сравнительных исследований [62; 13; 40] было доказано, что зипрасидон обладает более низким риском развития дислипидемии и благоприятнее влияет на липидный спектр в сравнении с оланзапином (табл. 5).

Кроме того, имеются данные (рис. 2), что при переводе пациентов с антипсихотиков с высоким риском метаболических нарушений на зипрасидон уровень средних нетощаковых триглицеридов и холестерина значительно снижался [67].

Приведенные данные свидетельствуют, что перевод пациентов на препарат с низким риском повышения массы тела не только влечет снижение веса пациентов, но и нормализует показатели углеводного и липидного обмена, что уменьшает риски формирования метаболического синдрома и сопряженных с ним осложнений. Нельзя исключить, что это определяется различным влиянием препаратов на углеводный и липидный обмен, и, в частности данными об отсутствии эпигенетического влияния зипрасидона [60].

Результаты генетических исследований позволяют предположить о возможности выделения специфической группы пациентов, перевод которых на терапию зипрасидоном будет более результативным для минимизации метаболических побочных эффектов. После терапии клозапином или оланзапином, пациенты европейского происхождения — носители аллеля С полиморфизма -1291 C/G (rs1800544) в промоторной области гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) обнаружили больший уровень ИАНВ, чем носители генотипа GG, эффект не выявлен у афроамериканцев [61]. При переводе пациентов, имевших метаболические нарушения в результате по меньшей мере 12 мес. терапии прочими антипсихотиками, на арипипразол или зипрасидон, у гомозигот GG по полиморфизму rs1800544 гена ADRA2A в сравнении с прочими пациентами снижение веса было наибольшим. Можно предполагать, что у носителей этих генотипов назначение арипипразо-

ла или зипрасидона будет связано с минимальным ИАПВ, а перевод на эти препараты с других АП окажется максимально эффективным в плане снижения риска развития метаболического синдрома [58].

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

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о возможности использования препаратов для лечения ожирения у пациентов с хорошим эффектом антипсихотической терапии, на фоне которой происходит повышение массы тела. Имеются данные об успешном применении метформина, топирамата, амантадина, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, пиколината хрома.

Метформин — перспективное лекарственное средство для уменьшения обменных нарушений, вызванных антипсихотической терапией [34]. Этот препарат является пероральным антигипергликемическим средством, снижающим содержание глюкозы в крови в основном за счет повышения чувствительности к инсулину печени и периферических тканей, не влияя на секрецию инсулина [20]. Проведенные исследования показали, что метформин может уменьшать вес и нарушения обмена веществ, вызванные антипсихотическими препаратами [33]. Доза метформина подбирается индивидуально (500 — 1500 мг/сут).

Топираман относится ко второму поколению противосудорожных средств со смешанным ГАМК-Кергическим и антиглутаматергическим действием. В психиатрической практике топирамат используется для того, чтобы препятствовать увеличению веса, связанному с приемом психотропных препаратов. Результаты недавних двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, что данный препарат может предотвратить неблагоприятные метаболические эффекты, индуцированные антипсихотическими препаратами [50]. С этой целью топирамат применяется в малых дозах (100 мг в сутки). Низкая доза топирамата дает возможность снизить вероятность развития побочных эффектов метаболического профиля, при этом парестезии (частое нежелательное явление при применении топирамата) регистрируются редко, и, как правило, не приводят к отказу от приема препарата.

Амантадин — слабый антагонист NMDA глутаматных рецепторов, который может увеличивать высвобождение дофамина и блокировать обратный захват дофамина, уменьшать выраженность симптомов болезни Паркинсона и экстрапирамидные симптомы, вызванные применением лекарственных средств. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что аман-

тадин препятствует увеличению веса или способствует потере веса у пациентов, принимающих антипсихотики, при этом не обладает влиянием на психопатологию [43].

Омега-3- полиненасыщенные жирные кислоты способствуют улучшению биохимических показателей [59], снижают уровни триглицеридов [15], уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, темпы прогрессирования атеросклероза [41]. Предполагается, что у пациентов с высокими кардиоваскулярными рисками их использование улучшает даже соматическое состояние [25].

Пиколинат хрома способствует нормализации аппетита и уменьшению массы тела [47; 16]. Возможный механизм действия хрома предположительно связывают с увеличением серотониновой трансмиссии за счет активации периферической чувствительности к инсулину [37].

Модуль 3 — Образовательные программы для пациентов и мероприятия по минимизации факторов риска

Стратегии уменьшения воздействия факторов риска обменных нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами, должны включать образовательные программы для пациентов и членов их семей, которые должны мотивировать внести необходимые изменения в образ жизни — отказаться от курения, выработать здоровые диетические привычки и необходимый уровень физической нагрузки [8]. Наряду с этим, образовательные программы должны охватывать темы связанные с заболеванием, ожиданиями от лечения, побочные эффекты препаратов, симптомы и признаки сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Психосообразовательная поддержка больных шизофренией также должна включать в себя задачи формирования здорового рациона питания (адекватного по калорий-

ности и количеству свежих овощей и фруктов) и привлечение больных к спортивным занятиям, в том числе и в период их пребывания в стационарах. Исследования показали, что немедикаментозные предприятия регуляции веса терапевтически и экономически эффективны и поэтому должны быть приоритетными, особенно на ранних этапах антипсихотической терапии [14]. И в случае, если поведенческая интервенция недостаточна, должно применяться медикаментозное лечение, которое способствует уменьшению веса и коррекции метаболических изменений, вызванных антипсихотическими препаратами.

Заключение

Таким образом, пациенты с психическими заболеваниями входят в группу высокого риска кардио-метаболических расстройств, в связи с генетическими предрасположенностями, факторами окружающей среды, образом жизни. Эти риски дополняются еще приемом антипсихотических препаратов. Ведение таких пациентов должно происходить на междисциплинарном уровне и быть направлено на своевременное выявление, мониторингирование и коррекцию метаболических нарушений для улучшения качества помощи пациентам. Привлекательным представляется возможность индивидуализации терапии с учетом риска формирования побочных эффектов на основе генетического тестирования: от выбора препарата и оптимальной дозировки с начала лечения до выбора наиболее подходящей лекарственной формы и способа доставки. Однако сегодня, несмотря на большой пласт исследований, проведенных в этом направлении, большинство полученных результатов требуют репликации. Поэтому использование предложенной модели, нацеленной на минимизацию рисков побочных эффектов антипсихотиков, создает условия для эффективного менеджмента пациентов с психическими расстройствами.

Литература

1. Горобец Л.Н. Изменение массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях длительной терапии атипичными антипсихотиками / Л.Н. Горобец // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 9. — С. 52-56
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Медпрактика-М. — 2007. — 312 с
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — №9. — С. 90-96
4. Консенсус группы организаций Здоровья Америки. Окружность талии и кардиометаболический риск / Ассоциация по профилактике ожирения и коррекции массы тела; Северо-
5. Американская ассоциация по изучению ожирения; Общество по ожирению; Американское общество по проблемам питания; Американская диабетологическая ассоциация // Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 1-6.
6. Чазова И. Е. Метаболический синдром / Чазова И. Е., Мычка В. Б. — М.: Медиа Медика. — 2004. — 168 с.
7. Allison D., Casey D. Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature // Journal of Clinical Psychiatry. 2001. — Vol. 62 (suppl. 7). — P. 22-31
8. Allison D.B., Fontaine K.R., Moonseong H., Mentore J.L., Cappelleri J.C., Chandler L.P. et al. The distribution of Body Mass Index among Individuals with and without Schizophrenia // J Clin Psychiatry. — 1999. — Vol. 60. — P. 215.
9. Alvarez-Jimenez M., Hetrick S., Gonzalez-Blanch C. Non-pharmacological management of antipsy-

- chotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Psychiatry*. — 2008. — Vol. 193. — P. 101-107.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2004. — Vol. 65. — P. 267-272.
 10. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9. — P. 94-112.
 11. Baptista T., Reyes D., Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999. — Vol. 62. — P. 409-417.
 12. Bou Khalil R.I. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake // *Presse Med.* — 2012. — vol. 41. — P. 238-43. doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.013.
 13. Breier A., Berg P.H., Thakore J.H., et al. Olanzapine versus Ziprazidon: results of 28-week double-blind study in patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry* — 2005 Oct. — 162(10). — P. 1879-1887.
 14. Chen C., Chiu C., Huang M. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* — 2008. — Vol. 32. — P. 925-931.
 15. Connor W. N3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients / W. Connor, C. de Francesco, S. Connor // *Annals of the New York Academy of Science*. — 1993. — Vol. 683. — P. 16-34.
 16. Davidson J. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial / J. Davidson, K. Abraham, K. Connor, M. McLeod // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 53. — P. 261-264.
 17. Davis J., Chen N., Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch Gen Psychiatry*. — 2003. — Vol. 60. — P. 553-564.
 18. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., Hanssens L., Wampers M., Scheen A. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. — 2006. — P. 2-14.
 19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A. et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. 368-389.
 20. Dunn C., Peters D. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs* — 1995. — Vol. 49. — P. 721-749.
 21. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415-1428.
 22. Edlinger M., Hofer A., Rettenbacher M., et al. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. — 2009. — Vol. 113. — P. 246-251.
 23. Emul M., Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2015. — Vol. 1. — P. 2493-2503. doi: 10.2147/NDT.S50006. eCollection 2015.
 24. Expert Panel on Detection Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486-2497.
 25. Frasure-Smith N. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes // N. Frasure-Smith, F. Lesperance, P. Julien // *Biol Psychiatry*. — 2004. Vol. 55. — P. 891-896.
 26. Gebhardt S., Theisen F.M., Haberhausen M., Heinzel-Gutenbrunner M., Wehmeier P.M., Krieg J.C., Kühnau W., Schmidtke J., Remschmidt H., Hebebrand J. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study // *J Clin Pharm Ther.* — 2010. — Vol. 35. — P. 207-211. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01084.
 27. Gentile S., Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* — 2006. — Vol. 29. — P. 303-319.
 28. Goldman L.S. Medical illness in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60. — P. 10-15.
 29. Gough S.C., O'Donovan M.C. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? // *J Psychopharmacol.* 2005 — Vol. 19. — P. 47-55.
 30. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol. 51. — P. 972-978.
 31. Hadda P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 16-27.
 32. Harrison T.H. Scott L.J. Ziprazidon. A review of its Use in schizophrenia or schizoaffective disorder // *CNS Drugs*. — 2006. — №20. — P. 1028-1050.
 33. Hasnain M., Fredrickson S., Vieweg W. Metformin for obesity and glucose dysregulation in patients with schizophrenia receiving antipsychotic drugs // *J Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 25. — P. 715-721.
 34. Hasnain M., Vieweg W., Fredrickson S. Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions // *CNS Drugs*. — 2010. — Vol. 24. — P. 193-206.
 35. Hasnaina M., Vieweg W., Sonja V.R., Fredrickson K., Beatty-Brooks M., Fernandez A., Pandurangi A.K. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving

- atypical antipsychotic medications// Primary care diabetes. — 2009. — Vol. 3 — P. 5–15.
36. Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // *Am J Psychiatry* — 1994. — Vol. 151. — P. 1409–1416.
 37. Horacek J. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers // *Psychoneuroendocrinol.* — 1999. — Vol. 24. — P. 785–787.
 38. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch Intern Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1066–1076.
 39. Kato M., Gonzalez-Blanco M., Sotelo J. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia: a pilot study // *American Psychiatric Association Annual Meeting.* — 2003. — P. 211–213.
 40. Kinon B.J., Lipkovich I., Edwards S.B. et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms // *J Clin Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 157–162.
 41. Kris-Etherton P. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease / P. Kris-Etherton, W. Harris, L. Appel // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2747–2757.
 42. Kudla D., Lambert M., Domin S., Kasper S., Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial// *European Psychiatry.* — 2007. — №22. — P.195–202.
 43. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1209–1223.
 44. Malan-Müller S., Kilian S., van den Heuvel L.L., Bardien S., Asmal L., Warnich L., Emsley R.A., Hemmings S.M., Seedat S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* 2016—Jan; 170(1)—P. 1–17. doi: 10.1016/j.schres. 2015.11.011
 45. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulhara P. Metabolicsyndromeinschizophrenia. *Indian J PsycholMed.* — 2013. — Jul-Sep. — 35(3)—P. 227–240.
 46. Marinis T., Saleem P., Glue P. Switching to Long-Acting Injectable Risperidone is Beneficial with Regard to Clinical Outcomes, Regardless of Previous Conventional Medication in Patients with Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* — 2007. — Vol. 40. — P. 257–263.
 47. McLeod M. Chromium treatment of depression // M. McLeod, R. Golden // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 3. — P. 311–314.
 48. Millar H. Management of physical health in schizophrenia: A stepping stone to treatment success // *European Neuropsychopharmacology.* — 2008. — 18. — P. 121–128.
 49. Müller D., Kennedy J. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* — 2006 — Vol. 7. — P. 863–887.
 50. Narula P., Rehan H., Unni K. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* — 2010. — Vol. 118. — P. 218–223.
 51. Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles// *Molecular Psychiatry.* — 2008..— Vol. 13. — P.27–35.
 52. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia, Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. — 2008. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=42460>
 53. Newcomer J., Haupt D. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 51. — P.480–491.
 54. Otanfio L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.Q. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev PsiquiatrSaludMent (Barc.).* — 2013. — Vol.6. — P.26–32.
 55. Park S., Lee J., Ha E., Choi S., Cho H., Seo M., Kim Y. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells // *EurNeuropsychopharmacol.* — 2009. — Vol.19. — P. 356–362. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.12.012
 56. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms // *PharmacolTher.* — 2010. — Vol.125. — P. 169–179.
 57. Roberts L., Roalfe A., Wilson S., Lester H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study // *Fam. Pract.* — 2007. — Vol. 24. — P. 34–40.
 58. Roffeei S.N., Reynolds G.P., Zainal N.Z., Said M.A., Hatim A., Aida .SA., Mohamed Z. Association of ADRA2A and MTHFR gene polymorphisms with weight loss following antipsychotic switching to aripiprazole or ziprasidone // *Hum Psychopharmacol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 38–45. doi: 10.1002/hup.2366
 59. Ross B, WardP, GlenI. Delayed vasodilatory response to methylnicotinate in patients with unipolar depressive disorder// *J. Affect. Disord.* — 2004. — Vol. 82. — P. 285–290.
 60. Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both pro-inflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. // *BiochemBiophys Res Commun.* — 2014. — Vol. 450. — P. 1383–1389. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005. Epub 2014 Jul 11
 61. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R., De Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Association of the alpha 2A adrenergic receptor — 1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans // *Pharmacogenomics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1169–1176. doi: 10.2217/pgs.09.43

62. Simpson G.M., Weiden P.J., Pigott T., et al. Six-months blind multicenter continuation study of ziprazidon versus olanzapine in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162. — P. 1535-1538.
63. Stengard J.H., Kardias.L., HamonS.C. et al Contribution of regulatory and structural variations in APOE to predicting dyslipidemia // *J. Lipid. Res.* — 2006. — Vol. 47. — P. 318-328.
64. Talmud P.J., HaweE., MartinS. et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 3039-3046.
65. Weber M., Gutierrez AM. et al. The Risk and Benefit of Switching Antipsychotics: A Case Study Approach Perspectives // *Psychiatric Care*. 2009. — Vol. 45. — № 1. — January. — P. 54-61.
66. Weiden P.J., Buckley P.F. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of «switching» medications // *J ClinPsychiatry*. — 2007. — Vol.68. — P. 14-23.
67. Weiden P. J. Switching antipsychotics: An updated review with a focus on quetiapine // *Journal of Psychopharmacology*. — 2006. — Vol. 20. — P. 104-118.
68. Woodward N., Purdon S., Meltzer H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophrenia Res.* — 2007. — Vol. 89. — P. 211-224.
69. Zimmermann U. et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients // *Journal of Psychiatric Research*. — 2003. — Vol. 37. — P. 193-220.

Сведения об авторах

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru