

ШИЗОФРЕНИЯ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ*

Д. А. Виршинг

США

Цель этой статьи – сделать обзор физиологии ожирения и связанных с ним метаболических расстройств и рисков, которым больные шизофренией подвергаются вследствие ожирения, показать очевидность связи набора веса с приемом антипсихотических препаратов и возможных механизмов, задействованных в наборе веса.

Расширение эпидемии ожирения в общей популяции является первостепенной проблемой всемирного здравоохранения, и она тесно связана с повышением заболеваемости и смертности. Недавнее обновление результатов системы контроля поведенческих факторов риска позволило сделать вывод, что в 2001 году приблизительно 21% населения США страдал ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), что говорит о 74% увеличении с 1991 года (83). В 1991 году ни в одном штате уровень ожирения не превышал 20%; в 2000 это наблюдалось в 22 штатах. Во всех штатах распространенность ожирения была 15% или выше, кроме Колорадо, где распространенность составила 10–14% (84). Уровень распространенности в 15% означает, что более 44 миллионов взрослого населения США страдают ожирением. Более того, ожирение связано со значительным увеличением риска диабета, гипертензии, гиперлипидемии и остеоартрита (рис. 1). Не удивительно, что эти состояния способствуют повышению уровня смертности, связанной с ожирением.

Для диагностики ожирения обычно используется такое понятие как индекс массы тела. При его расчете учитывается соотношение массы тела индивида и его роста: вес в килограммах делится на квадрат роста в метрах (перевод в другие единицы: $703 \times \text{фунт/дюйм}^2$). В качестве верхней границы нормы используется $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$. При $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ диагностируется ожирение. Эти критерии используются, к примеру, для определения наличия показаний к приему препаратов против ожирения. Подобные препараты можно назначать пациентам, не имеющим соматических проблем, связанных с жи-

рением, при ИМТ свыше 30 кг/м^2 , а также при ИМТ больше 27 кг/м^2 при наличии связанных с ожирением осложнений (86). Контроль ИМТ необходим для пациентов, принимающих атипичные антипсихотики.

D.B.Allison и соавт. (4) оценили данные пяти различных когортных исследований, в которые вошли около 1 миллиона пациентов. Было обнаружено, что приблизительно 280 000 смертей в год были связаны с ожирением, и что более 80% смертей, связанных с ожирением, наступали у пациентов с $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$. На когорте пациентов, участвовавших в исследовании по профилактике рака, E.E.Calle и соавт. (22) выявили, что риск смерти от всех причин увеличивается по мере увеличения ИМТ во всех возрастных группах. Наиболее заметная связь между ожирением и смертью от любых причин была найдена у мужчин и женщин с максимальным весом ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$). Относительный риск (ОР) смертности у этих пациентов составлял 2,68 у мужчин и 1,89 у женщин по сравнению с контрольной группой. Высокий ИМТ был тесно связан со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин, но значительное увеличение риска смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями было обнаружено при ИМТ больше $25,0 \text{ кг/м}^2$ у женщин и $26,5 \text{ кг/м}^2$ у мужчин.

В связи с тем, что распространенность ожирения в США и других странах принимает характер



Рис. 1. Соотношение распространенности заболеваний вследствие ожирения^а

Примечания: ^а – данные A.M.Wolf и G.A.Colditz (132).

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65, Suppl. 18. – P. 13–26.

эпидемии, психиатры столкнулись с необходимостью решения этой проблемы у пациентов, которые страдают от многочисленных факторов, способствующих ее усугублению. Конечно, может быть ограничена доступность медицинской помощи и финансовые проблемы могут приводить к неправильному питанию – высококалорийному с низкой пищевой ценностью (78). Одной из основных идей книги «Государство Фаст-фуда» является то, что эпидемия ожирения коррелирует с ростом индустрии фаст-фуд (110). И в соответствии с законами термодинамики, население с западным образом жизни страдает ожирением не только потому, что слишком много ест, но и потому, что мало двигается.

Тогда как распространенность ожирения в США оценивается в пределах 20–30% общего населения (47, 84), распространенность ожирения среди больных шизофренией, принимающих препараты, равняется 40–60% (2, 3, 14, 15, 26, 47, 59, 66, 116, 120). Большую часть данных по изучению распространенности ожирения при шизофрении сложно интерпретировать, потому что в этих исследованиях не использовались обоснованные диагнозы и антропометрические данные, и часто не было адекватно набранных контрольных групп. В исследованиях, изучавших распространенность ожирения, не было контроля приема препаратов и обоснованности диагнозов.

Предпринимались попытки изучить уровень ожирения у пациентов, не получающих лекарственные препараты, но литературные данные недостаточны. J.H.Thakore (123) недавно провел обзор литературы по этому вопросу и выявил, что большинство исследований не контролировались в отношении дополнительных факторов, таких как предшествующий прием препаратов, стиль жизни, возраст и этническая принадлежность. Существует очень мало данных о распространенности ожирения при шизофрении до появления антипсихотических препаратов.

Хотя у второго поколения атипичных антипсихотиков неврологическая токсичность ниже, прием некоторых из этих препаратов связан с большим набором веса и более частым развитием других метаболических нарушений, которые составляют симптомокомплекс, называемый метаболическим синдромом.

Точка зрения, что между антипсихотиками нет разницы, спорна. Мета-анализ говорит о том, что различные антипсихотики одинаковы по эффективности (37, 70). Однако на сегодняшний день, клозапин наиболее эффективен для лечения рефрактерной шизофрении, и, несмотря на его недостатки (риск агранулоцитоза, миокардиты и постоянный набор веса), его преимущества (например, профилактика суицидов) могут перевесить риски, хотя статистическое исследование этого вопроса – сколько суицидов было предотвращено по сравнению со смертями вследствие сердечно-сосудис-

тых заболеваний в результате набора веса, связанного с приемом клозапина – убедительно обсуждается K.B.Fontaine с коллегами (48).

Опыт пациентов в отношении набора веса, связанного с приемом препаратов

Шизофрения – одно из самых инвалидизирующих психических заболеваний. Она обычно возникает у людей в юношеском возрасте и сохраняется в течение всей жизни, в большинстве случаев, вызывая тяжелую инвалидизацию, поскольку пациенты не могут работать из-за своих симптомов. При том, что у 2,5% населения США диагностирована шизофрения, протекающая с периодами обострений и ремиссий, у 30% пациентов течение заболевания может быть хроническим, что приводит к затратам, превышающим 2,5% валового национального продукта США (37). Хотя антипсихотики, доступные уже в течение 50 лет, чаще всего могут уменьшить симптоматику и позволяют пациентам жить за пределами больницы, большинство из них не достигают нормального уровня функционирования в социальных, образовательных и профессиональных областях. Когда пациенты не реагируют на терапию (приблизительно треть пациентов) (31) или не соблюдают режим лечения (приблизительно 50% пациентов) (93) симптомы заболевания могут быть разрушительны. Риск смерти при шизофрении в 1,6–2,6 раз выше, чем в общей популяции (54, 87). Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с шизофренией на 20% короче, чем в общей популяции, средняя продолжительность жизни составляет 61 год против 76 соответственно (87).

Суицид и сердечно-сосудистые заболевания – 2 наиболее распространенные причины смерти при шизофрении (50). Уровень самоубийств у пациентов с шизофренией около 12%, такой же, как при депрессии (29). Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний стоит на первом месте у пациентов с шизофренией и встречается в два раза чаще, чем в общей популяции (89). На эти цифры влияет высокая распространенность курения у этих пациентов (78). Было установлено, что 75–85% пациентов с серьезными психическими заболеваниями курят (78, 136).

Опасность набора веса у пациентов с шизофренией заключается не только в неизбежных медицинских последствиях ожирения, но и в стигме избыточного веса и усугублении симптомов заболевания вследствие отказа от лечения из-за набора веса (69). Несоблюдение режима лечения является основной причиной рецидива, риск которого увеличивается в 5 раз, и повторных госпитализаций (108). Установлено, что не придерживаются режима лечения 50% пациентов (91) и хорошо известно, что набор веса является существенным фактором нарушения режима терапии у пациентов с шизофренией, получающих атипичные антипсихотики (69, 77, 134). P.J.Weiden и соавт. (129) сообщают, что пациенты с шизофренией и ожирением в 3 раза чаще

пропускают прием препаратов, чем пациенты без ожирения.

В дополнение к перечисленному нужно отметить личностные переживания, связанные с ожирением, деморализацию из-за ощущения невозможности контролировать ситуацию и чувство отчуждения в обществе из-за стигмы ожирения. Недавнее исследование P.J.Weiden и соавт. (129) показало, что у пациентов, которые набирали вес на препаратах, баллы по шкале уровня жизни были ниже.

Определение ожирения. Существует много определений ожирения (например, $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, как обсуждалось ранее), но, говоря проще, это состояние, определяющееся избыточным отложением жировой ткани в организме (44). Жировая ткань состоит из жировых клеток, содержащих триглицериды, или адипоцитов, количество которых устанавливается в различные периоды жизни: в раннем детском, подростковом возрасте, а также во время беременности. У людей с ожирением размер адипоцитов увеличивается из-за избыточного отложения жира.

Ожирение становится риском. Увеличение жировой ткани приводит к массе медицинских проблем. Повышается заболеваемость гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа, инсультом, заболеваниями желчного пузыря, остеоартритом, апноэ во сне, несколькими видами рака (включая рак эндометрия, груди, ободочной кишки и простаты), бесплодием и депрессией (9). Распространенность гипертензии прогрессивно увеличивается по мере увеличения ИМТ как у мужчин, так и у женщин (45). Также имеется ощутимая взаимосвязь между диабетом и весом. В исследовании здоровья медсестер выявился больший риск диабета при увеличении ИМТ, а при $ИМТ \geq 31 \text{ кг/м}^2$ риск развития диабета увеличивался более, чем в 40 раз (30).

Наибольшие проблемы вызывает висцеральное абдоминальное ожирение. У людей с абдоминальным ожирением повышен уровень общего холестерина и триглицеридов натошак, снижен уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) в норме или немного повышены и повышены более мелкие плотные частицы ЛНП (38). В связи с этой комбинацией патологии липидного спектра у людей с висцеральным или внутрибрюшным ожирением повышается риск ишемической болезни сердца (38).

Кроме состояния дислипидемии, которое связано с абдоминальным ожирением, люди с висцеральным ожирением находятся в группе риска инсулинорезистентности. На самом деле, количество висцерального жира коррелирует с нарушением толерантности к глюкозе, уровнем инсулина в плазме и чувствительностью к инсулину (39). Инсулинорезистентность наиболее частая метаболическая патология, связанная с абдоминальным ожирением (19). Гипертензия и дислипидемия могут проистекать из инсулинорезистентности (101). Вместе эта

группа симптомов составляет метаболический синдром.

Риск ожирения у пациентов, принимающих антипсихотические препараты

Распространенность ожирения в общей популяции. Повышение распространенности избыточного веса и ожирения в общей популяции США было названо эпидемией, это повысило осведомленность о серьезности данной проблемы (83). Было установлено, что около 62% взрослого населения имеют избыточный вес ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и что около 28% взрослых страдает ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) (47). Это на 60% превышает распространенность ожирения в 1991 году (85).

Распространенность набора веса и ожирения среди больных шизофренией. Колебания веса у пациентов с шизофренией наблюдалось еще во времена Крепелина (68), который описал пищевое поведение у этих пациентов словами: «от полного отказа до огромной прожорливости» и «очень значительная разница в весе».

Ожирение среди пациентов с шизофренией было выделено как проблема в 1950-х годах с появлением антипсихотиков (хлорпромазина), что сопровождалось «ожирением по шкале массы» в психиатрических стационарах (95). С появлением второго поколения антипсихотиков появилась возможность сосредоточиться на метаболических побочных эффектах этих препаратов.

Используя данные Исследования Общественного Здоровья и Питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) 1989 года (до появления «атипичных» или новых антипсихотиков) D.B.Allison и соавт. (3) показали, что у женщин с шизофренией имеется значительно большая распространенность избыточного веса и ожирения по сравнению с контрольной группой без шизофрении. В катмнестическом исследовании P.Homel (59) с коллегами показали, что за последнее десятилетие среди женщин с шизофренией наблюдается сильное повышение ИМТ по сравнению с изменениями ИМТ, наблюдаемыми у женщин в контрольной группе. В статье D.B.Allison указывалось, что пациенты с шизофренией были чрезмерно представлены в группе с избыточным весом и ожирением, но эта разница не была статистически значимой.

У пациентов с шизофренией реже, чем в общей популяции диагностируются и лечатся заболевания, что отягощает факт набора веса на препаратах (67). Негативные симптомы заболевания – например, социальная изоляция, синдром отмены, апатия – могут снижать мотивацию пациентов и осознание необходимости поддерживать нормальный вес, правильно питаться и иметь адекватную физическую нагрузку, или даже обращаться к врачу по поводу этой проблемы. Позитивные симптомы заболевания могут способствовать проживанию в изоляции с сидячим образом жизни. И, наконец, многие пациенты с шизофренией помещаются в психиатри-

ческие больницы и тюрьмы, где нет возможности иметь адекватную физическую нагрузку. Госпитализации по поводу острой симптоматики обычно производятся в закрытые отделения, таким образом способствуя сидячему образу жизни в стационарных отделениях.

Набор веса и антипсихотики первого поколения

Несмотря на то, что неврологическая токсичность антипсихотиков первого поколения – в виде лекарственного паркинсонизма, изнуряющей непоседливости (акатизии) и необратимых хореоатетодных движений (поздней дискинезии) – затмила набор веса в результате приема антипсихотиков, эта проблема была сформулирована с момента начала использования хлорпромазина в 1954 году (15). Практикующим врачам было ясно, что более слабые антипсихотики первого поколения, например, хлорпромазин и тиоридазин, в большей степени способствовали набору веса, чем такие препараты, как флуфеназин и галоперидол. Было предположено, что набор веса происходил благодаря блокаде гистаминовых рецепторов (131). Среди антипсихотиков первого поколения прием молиндона не был связан с набором веса, или был связан незначительно (12). В контролируемых исследованиях прием плацебо был связан со снижением веса. Ни один из антипсихотиков первого или второго поколения не был связан с потерей веса.

Набор веса и антипсихотики второго поколения

Клозапин, оланзапин и рисперидон. Несмотря на то, что клозапин, первый «атипичный» антипсихотик, вызывал надежды в качестве альтернативы традиционным антипсихотикам в связи с небольшой частотой возникновения экстрапирамидных эффектов и положительным влиянием на негативные симптомы шизофрении, в самых ранних и последующих исследованиях было также выявлено, что имелся значительный набор веса, связанный с приемом этого препарата – набор веса более выраженный, чем при приеме традиционных антипсихотиков (61, 19).

С момента внедрения клозапина было разработано еще 5 препаратов, которые вызывали легкие ЭПР, но, к сожалению, у всех была одинаковая проблема набора веса. В исследовании, изучавшем относительный набор веса у пациентов, принимающих препараты второго поколения, клозапин был связан с максимальным набором веса (131). Был проведен ретроспективный анализ 92 мужчин с шизофренией (131), которые получали 5 разных антипсихотиков (клозапин, оланзапин, рисперидон, галоперидол и сертиндол). Клозапин и оланзапин были связаны с наибольшим средним набором веса (15,2 фунта и 15,0 фунтов – 6,8 кг соответственно, против 11,1 фунта, 8,2 фунтов и 6,8 фунта – 5,0 кг, 3,7 кг и 3,1 кг на рисперидоне, галоперидоле и сертиндоле соответственно). Было обнаружено, что набор веса на клозапине и оланзапине отличался от тако-

вого при приеме других препаратов. Пациенты, принимавшие эти препараты, продолжали набирать вес в течение всех 30 недель исследования. D.C.Henderson и соавт. (56) в ходе 5-летнего исследования в естественных условиях наблюдали набор веса в среднем в течение 4 лет у 82 пациентов на клозапине. У 37% в течение 5 лет развился диабет.

M.Hummer и соавт. (61) описали набор веса, наблюдаемый у 81 пациента, лечившихся клозапином. У 35,7% пациентов на клозапине набор веса превышал 10% от изначальной массы. Набор веса был очевиден в течение первых 12 недель лечения. Пяти из 14 пациентов, прибавившим более 10% от изначальной массы тела, клозапин отменили. Семь из оставшихся 9 пациентов продолжали набирать вес, до 30% от изначальной массы тела. Ни один пациент на галоперидоле не набрал более 10% от исходного веса. Максимальный набор веса у пациентов на клозапине составил 9,2 кг (20,4 фунта) против 2,0 кг (4,4 фунта) на галоперидоле. В некоторых исследованиях вес пациентов не выходил на плато в течение 30 недель (42, 131). В ретроспективном обзоре по медицинским картам 68 пациентов, принимавших клозапин в течение 3–90 месяцев, D.S.G.Umbricht и соавт. (128) обнаружили кумулятивный набор веса на 10% или больше, который достигал 60% в течение первых 12 месяцев.

Оланзапин, тиенобензодиазепин, разработанный наподобие клозапина, без эффекта агранулоцитоза, также связан со значительным клозапиноподобным набором веса в контролируемых исследованиях. C.M.Jr.Beasley и соавт. (18) сделали обзор данных нескольких исследований, и обнаружили, что набор веса при приеме оланзапина значительно более выражен, чем при приеме галоперидола или плацебо. В ходе 12-недельного проспективного исследования веса и уровня триглицеридов в плазме крови, куда вошли 25 пациентов стационара с шизофренией на терапии оланзапином, D.N.Osger и соавт. (90) обнаружили среднее увеличение веса на 12 фунтов (5 кг). В большом международном многоцентровом двойном слепом исследовании 1996 пациентов в 174 точках Европы и Северной Америки, G.D.Tollefson и соавт. (125) сравнивали оланзапин и галоперидол в качестве препаратов для лечения шизофрении. У пациентов на оланзапине за 6 недель средняя прибавка веса была значительно больше, чем на галоперидоле: 4,1 кг (9,1 фунт) против 2,3 кг (5,1 фунт) соответственно ($p=0,015$).

В проспективном двойном слепом исследовании оланзапина по сравнению с рисперидоном, на оланзапине прибавка веса была приблизительно в два раза больше, чем на рисперидоне. Производители рисперидона и оланзапина провели это исследование на равных условиях и обнаружили этот устойчивый факт (32, 126, 127). Кроме того, в исследовании, проведенном не фармацевтической компанией (72), эти результаты повторились. Набор веса, связанный с приемом оланзапина не зависит от дозы (17) и сохраняется до года у пациентов, принима-

ющих этот препарат (и возможно и дольше, но пока данных по этому вопросу нет).

S.Gupta и соавт. (51) отметили, что у 15 из 16 пациентов средний набор веса составил 10,05 кг (22,33 фунта) в среднем за 7 месяцев. Недавно опубликованное исследование (106) изучало изменение массы тела и ИМТ при переходе с оланзапина на рисперидон и наоборот. Пациенты, переведенные с рисперидона (лечение >60 дней) на оланзапин (лечение >60 дней) набрали в среднем 2,3 кг (5,1 фунт) или 2,8% от своего исходного веса ($p=0,01$), в среднем их ИМТ увеличился на 0,8 кг/м² или 3,0% ($p=0,02$) (106).

D.B.Allison и соавт. (5) провели часто цитируемый мета-анализ более 80 исследований, куда вошли исследования антипсихотиков первого и второго поколения на более 30 000 пациентов. Прием клозапина и оланзапина, двух антипсихотиков с наибольшим набором веса, был связан с прибавкой в среднем 4,0–4,5 кг (8,9–10,0 фунтов) за 10 недель лечения.

Важно отметить, что доступные на данный момент данные также говорят о том, что прибавка веса на разных антипсихотиках разная. Некоторые долговременные исследования показали, что набор веса, связанный с приемом оланзапина, не выходит на плато в течение 30 недель, тогда как пациенты на рисперидоне набирали вес в течение первых 8 недель, затем выходили на плато (131). Как будет обсуждаться ниже, быстрый набор веса должен быть тревожным сигналом лечащему врачу, пациенту и лицу, осуществляющему уход, о том, что необходимо вмешаться, чтобы замедлить и/или обратить этот процесс вспять.

Исходя из мета-анализа D.B.Allison и соавт. (5), набор веса на рисперидоне занимает среднее положение среди других антипсихотиков. Ранние двойные слепые исследования рисперидона имеют противоречивые результаты в отношении набора веса (93). A.Claus и соавт. (27) в многоцентровом 12-недельном двойном слепом исследовании 44 пациентов с хронической шизофренией, которые прошли рандомизацию в отношении лечения рисперидоном или галоперидолом, показали, что у пациентов, лечившихся рисперидоном, был незначительно больший набор веса, чем у пациентов на галоперидоле (2,0 кг – 4,4 фунта против 1,4 кг – 3,1 фунт соответственно). В другом многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором сравнивались рисперидон и перфеназин (60), в группе рисперидона набор веса наблюдался чаще, чем в группе перфеназина (39% против 20% соответственно), но других данных статистического анализа не было.

В крупном многонациональном двойном слепом исследовании J.Reusken (93) сравнивал эффект рисперидона (4 мг, 8 мг и 12 мг) и галоперидола на 1 362 пациентах с хронической шизофренией. Пациенты, принимавшие рисперидон, набирали вес при приеме любых дозировок, набор веса был значительно интенсивней, чем в группе галоперидола.

Средний набор веса составил 0,3 кг (0,7 фунтов) в группе, принимавшей 1 мг рисперидона и 1,6 кг (3,6 фунтов) в группе 8 мг. В другом международном многоцентровом исследовании R.A.Emsley (43) также сообщал о большем наборе веса на рисперидоне по сравнению с галоперидолом, но статистический анализ не приводился. Мета-анализ 11 двойных слепых исследований, проведенный F.Song (118), показал, что рисперидон был связан с более частым набором веса, чем типичные антипсихотики. Средний набор веса на рисперидоне составил 2–3 кг (4,4–6,7 фунтов) за 8–12 недель (74, 127). Набор веса на рисперидоне коррелирует с дозой (93).

Кветиапин. Двойные слепые исследования (10, 20, 117) показали, что кветиапин также способствует набору веса. Хотя он не был включен в изначальный мета-анализ D.B.Allison и соавт. (5) в 1999 году, экстраполяция доступных о кветиапине данных (10, 20, 117) позволяет поместить его между рисперидоном и оланзапином по показателям среднего набора веса, ожидаемого при 10-недельном приеме. В 6-недельном многоцентровом двойном слепом исследовании 109 стационарированных больных с шизофренией (20), у 25% в группе кветиапина по сравнению с 4% в группе плацебо наблюдался клинически значимый набор веса (повышение на $\geq 7\%$ выше исходного). Конечный средний набор веса составил 5,5 кг (12,2 фунта) в группе кветиапина и 0,5 кг (1,1 фунт) в группе плацебо.

В крупном многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, куда вошли 360 пациентов с обострением шизофрении из 26 центров Северной Америки L.A.Arvanitis и B.G.Miller (10) обнаружили, что пациенты, принимавшие кветиапин, гораздо больше прибавляли в весе, чем пациенты на галоперидоле или плацебо. Среднее повышение веса при суточных дозах кветиапина 75, 150, 300, 600 и 750 мг было 0,9, 2,9, 2,0, 2,6 и 2,3 кг (2,0, 6,4, 4,4, 5,8 и 5,1 фунт), соответственно, по сравнению с увеличением на 0,3 кг (0,7 фунтов) в группе галоперидола (12 мг/день) и снижением на 0,8 кг (1,8 фунтов) в группе плацебо. Клинически значимый набор веса ($\geq 7\%$) был также выше в группе кветиапина независимо от дозы (от низкой до высокой дозы у 11%, 17%, 10%, 16% и 13% по сравнению с 4% на галоперидоле и 6% на плацебо).

В другом крупном многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 286 пациентов стационара с хронической или субхронической шизофренией принимали кветиапин в высоких дозах (≤ 750 мг/день), в низких дозах (≤ 250 мг/день) или плацебо (117). Наблюдался клинически значимый набор веса ($\geq 7\%$) у 25% пациентов на высокой дозе препарата по сравнению с 16% на низкой дозе и 5% в группе плацебо. Данные длительных наблюдений говорят о том, что набор веса выходит на плато на 8 неделе и составляет приблизительно 5 фунтов (2 кг) в конце 1 года (99).

Зипразидон. Контролируемые исследования зипразидона показали, что этот препарат связан с минимальным набором веса у большинства пациентов. Однако следует отметить, что хотя средний набор веса в премаркетинговых исследованиях был низким, 9% пациентов набрали более 7% изначального веса по данным инструкции-вкладыша о препарате (49). P.Jr.Kesk и соавт. (65) сообщают о результатах двойного слепого плацебо контролируемого многоцентрового исследования 139 пациентов с обострением шизофрении или шизоаффективного расстройства, которые были случайным образом распределены для получения 40 мг/день или 120 мг/день зипразидона или плацебо в течение 28 дней. Единственным изменением веса было среднее повышение веса на 1 кг (2,2 фунта) в группе 40 мг/день.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании D.G.Daniel и соавт. (36) пациенты с обострением шизофрении или шизоаффективного расстройства получали либо 80 мг/день либо 160 мг/день зипразидона в течение 6 недель. Наблюдалось среднее увеличение массы тела на 1 кг (2,2 фунта) в группе зипразидона по 80 мг/день и отсутствие набора веса в группе 160 мг/день.

M.Arato и соавт. (8) недавно сообщили о результатах годового двойного слепого плацебо контролируемого исследования зипразидона в дозе 40, 80 и 160 мг/день у пациентов с хронической шизофренией. Наблюдалось снижение массы тела на 2,7, 3,2 и 2,9 кг (6,0, 7,1 и 6,4 фунта) в связи с приемом 40, 80 и 160 мг зипразидона соответственно.

S.Cohen и соавт. (29) недавно изучали влияние зипразидона на массу тела у 40 пациентов с дезадаптивным поведением и задержкой психического развития. Наблюдалось среднее снижение веса в связи с приемом зипразидона на 1 фунт (3,6 кг). Данные долгосрочных наблюдений в течение 1 года в исследовании зипразидона также подтверждают в среднем небольшой набор веса (35).

Арипипразол. На настоящее время прием арипипразола связан с минимальным набором веса у большинства пациентов (рис. 2). Во всех премаркетинговых исследованиях средний набор веса был таким же низким, как на зипразидоне. Однако 8% пациентов набрали более 7% от изначальной массы тела по данным во вкладыше к препарату (1).

S.G.Potkin и соавт. (98) в 4-недельном двойном слепом исследовании оценивали действие арипипразола и рисперидона у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, в обеих группах частота набора веса была небольшой. Прием арипипразола был связан с повышением веса на 1,2 кг (2,7 фунтов) в группе принимающей 20 мг и на 0,8 кг (1,8 фунтов) в группе 30 мг. Рисперидон в дозе 6 мг/день был связан с набором веса на 1,5 кг (3,3 фунта). Клинически значимый набор веса ($\geq 7\%$ повышение по сравнению с исходным уровнем) в группе арипипразола составил 13% в группе 20 мг, 9% в группе 30 мг и 11% в группе рисперидона (98).

S.R.Marder и соавт. (73) сообщили о безопасности и переносимости арипипразола по совместным данным 5 кратковременных плацебо контролируемых исследований шизофрении, куда вошли 1 500 пациентов. В конечной точке исследования минимальный набор веса у пациентов (<1 кг – $<2,2$ фунта) наблюдался в дозировке 2–30 мг/день со средним изменением веса 0,71 кг (1,6 фунтов) для всех доз. Следует отметить, что набор веса у пациентов на арипипразоле значительно не различался в премаркетинговых исследованиях от галоперидола, хотя он был статистически значим при сравнении с плацебо.

T.A.Pigott и соавт. (94) изучали арипипразол в 26-недельном исследовании 310 пациентов с клинически стабилизированной шизофренией и выявили, что арипипразол был связан со средней потерей веса на 0,87 кг (1,93 фунта) по сравнению со средним снижением веса на 1,26 кг (2,80 фунта) у пациентов на плацебо.

В 26-недельном исследовании нейрокогнитивных эффектов арипипразола и оланзапина у пациентов с клинически стабильной шизофренией (33), оланзапин был связан с большей частотой набора веса (29%), чем арипипразол (7%). Результаты дополнительных сравнительных исследований арипипразола и оланзапина, спроектированных для оценки относительного набора веса под воздействием каждого из препаратов, представлены R.D.McQuade и соавт. (80), и они подтверждают более ранние наблюдения.

D.E.Casey и соавт. (23) обнаружили, что пациенты, переведенные на арипипразол, снижают в весе. Пациенты переводились с других антипсихотиков, включая оланзапин, рисперидон, галоперидол и тизоридазин. 3 терапевтические группы (I – одномоментный и одновременный перевод на 30 мг арипипразола, II – начало приема 30 мг арипипразола и снижение в течение 2 недель дозы принимаемого антипсихотика и III – одновременная титрация дозы арипипразола и снижение дозы текущего антипсихотика в течение 2 недель) были связаны со средними изменениями веса по сравнению с исход-

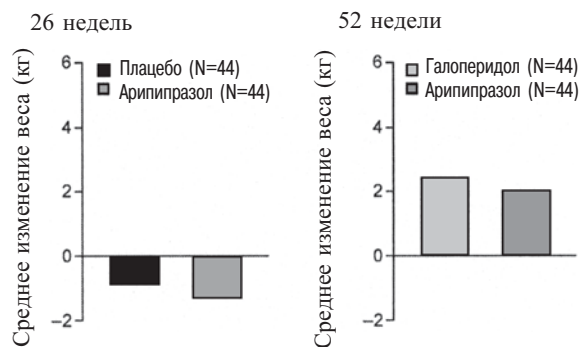


Рис. 2. Изменение веса на терапии арипипразолом по сравнению с плацебо или галоперидолом^a
Примечания: ^a – данные T.A.Pigott и соавт. (94) и S.Kasper и соавт. (64); ^b – анализ наблюдаемых случаев.

ным уровнем на -1,4, -1,7 и -1,3 кг (3,1, 3,8 и 2,9 фунта) соответственно. Частота возникновения клинически значимого набора веса в группах 1, 2 и 3 была 3%, 5% и 3% соответственно, а частота возникновения клинически значимой потери веса (снижение на $\geq 7\%$ от исходного) в группах 1, 2 и 3 была 7%, 15% и 8% соответственно.

Важно отметить, что набор веса и средний набранный вес отличаются в зависимости от принимаемого препарата (рис. 3). Некоторые препараты связаны с более длинными периодами постоянного набора веса (например, клозапин и оланзапин). Кроме того, очень важен характер отложения жира. Висцеральное ожирение имеет сильную связь с развитием диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Окружность живота больше 40 дюймов (102 см) (муж.) или 35 дюймов (89 см) (жен.) является одним из критериев метаболического синдрома. D.A.Wirshing и соавт. (130) сообщили о 3 пациентах, у которых изменения в окружности живота привели к изменению психического статуса – у 2 пациентов развился бред о том, что они беременны. Мы считаем, что и по медицинским, и по психиатрическим причинам важно включить измерение окружности живота в рутинный мониторинг физического состояния пациентов. Рекомендуется спрашивать пациентов, замечают ли они изменение окружности талии.

Информация о наборе веса в результате приема препаратов может быть получена из вкладыша с инструкцией к препарату, где указывается процент пациентов с $\geq 7\%$ увеличением массы тела в ходе премаркетинговых исследований. Сравнение этой информации позволяет расположить препараты в последовательности от максимального набора веса до минимального, порядок расположения оказался таким же, как указывали D.B.Allison и D.E.Casey (2): оланзапин > кветиапин > рисперидон > зипразидон > арипипразол (рис. 3) (122). Важно отметить, что сравнение информации о препаратах таким образом не совсем адекватно, поскольку выборки, на которых проводились исследования каждого препарата,

были разными. Следует отметить, что практически все антипсихотики вызывали набор веса в два раза больший, чем плацебо.

Влияние сопутствующей терапии

В настоящее время пациенты часто принимают одновременно препараты нескольких классов. Сочетанная фармакотерапия становится скорее правилом, чем исключением. Стабилизаторы настроения часто назначаются пациентам с шизофренией, чтобы снять ажитацию. Антидепрессанты применяются для улучшения настроения. Оба эти класса психотропных препаратов оказывают различное влияние на набор веса. Недавно проведенное исследование D.E.Casey и соавт. (24) показало, что набор веса при комбинации рисперидона с дивалпроатом натрия увеличивается в два раза по сравнению с тем, когда пациенты принимают только рисперидон. За 4 недели пациенты в среднем набрали 8 фунтов (3,6 кг) на комбинации этих препаратов. В том же самом исследовании пациенты, принимавшие оланзапин в качестве монотерапии, набрали 8 фунтов (3,6 кг) за 4 недели и немного больше 8 фунтов (3,6 кг) при сочетании дивалпроата натрия с оланзапином.

Набор веса, антипсихотики второго поколения и подростки

Набор веса является более важной проблемой у подростков, чем у взрослых, даже при приеме препаратов, про которых считается, что они незначительно влияют на вес. В ретроспективном исследовании медицинских карт F.M.Theisen и соавт. (124) обнаружили, что распространенность ожирения у подростков составила 64% на клозапине ($n=69$) и 56% на других атипичных препаратах (оланзапин, сульпирид и рисперидон) ($n=27$) по сравнению с 30% подростков, принимающих препараты первого поколения ($n=20$) и 28% пациентов, не принимающих препараты ($n=25$).

R.L.Findling и соавт. (46) сообщили о результатах 8-недельного открытого исследования 6 детей (в возрасте 5–9 лет) с аутизмом, принимавших рисперидон в качестве монотерапии. Было отмечено повышение веса у этих пациентов со среднего в 27,6 кг (60,9 фунтов) в начале исследования до среднего веса в 29,2 кг (65,1 фунт) в конце исследования (диапазон набора веса 0,5–3,1 кг – 1,1–6,8 фунтов). В 12-недельном проспективном открытом исследовании 18 пациентов (средний возраст $10,2 \pm 3,7$ лет) наблюдался диапазон набора веса у 12 пациентов от 10 до 35 фунтов (5–16 кг) и средний набор веса – $17,8 \pm 7,5$ фунтов ($8,0 \pm 3,4$ кг) (79). В ретроспективном обзоре медицинских карт, в котором сравнивались 37 детей и подростков стационара, принимавших рисперидон в течение 6 месяцев, с 33 пациентами стационара, никогда не принимавших атипичные антипсихотики, у 78% группы рисперидона против 24% контрольной группы имелся клинически значимый набор веса (76). Набор веса в

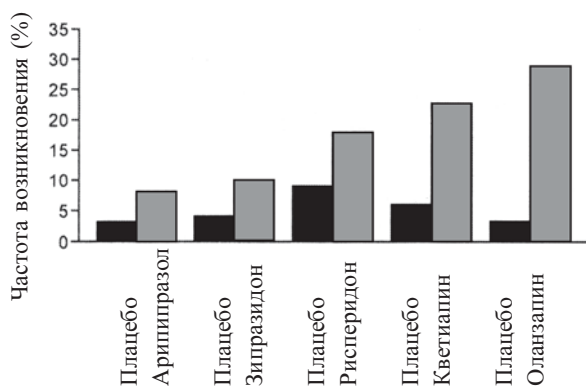


Рис. 3. Клинически значимый ($\geq 7\%$) набор веса при терапии антипсихотиками^a

Примечания: приведенные данные взяты из вкладышей для соответствующих препаратов (1, 49, 107, 113, 137).

группе рисперидона составил в среднем 1,2 кг (22,7 фунта)/месяц и не выходил на плато в течение 6 месяцев. Было сделано предположение, что чувствительность подростков к набору веса на рисперидоне (при этом у взрослых этот препарат более благоприятен в плане набора веса) может быть в результате склонности препарата повышать уровень пролактина; однако это остается всего лишь предположением и необходимо больше исследований для установки причинно-следственной связи.

Было также показано, что дети и подростки набирают вес при приеме кветиапина. A.Martin и соавт. (75) сообщили о результатах 16-недельного открытого исследования 6 пациентов мужского пола, средний возраст которых был $10,9 \pm 3,3$ года, принимавших кветиапин. 2 пациента, завершивших исследование, имели значительный набор веса в 2,3 кг (5,1 фунт) и 8,2 кг (18,2 фунта). В 8-недельном открытом исследовании 15 подростков в возрасте 13–17 лет, принимавших кветиапин, средний набор веса составил 4,1 кг (9,1 фунт). После проведения коррекции в отношении ожидаемого набора веса, средний набор веса составил 3,4 кг (7,6 фунтов) (115). Длительная терапия кветиапином приводила к набору веса от 2,0 до 5,6 кг (4,4–12,4 фунта) (62). По данным годового исследования M.Brecher и соавт. (21) набор веса на кветиапине быстро увеличивался в течение первых 8 недель с выходом на плато в течение оставшегося года. При приеме кветиапина не наблюдается связи между дозой/реакцией и набором веса (21). Набор веса на кветиапине не зависит от дозы. На данный момент не существует данных о влиянии zipразидона и арипипразола на детей и подростков. Эти данные ожидается получить в ближайшем будущем.

Механизм набора веса в связи с приемом препаратов

Механизм набора веса при приеме антипсихотических препаратов определить непросто. Регуляция массы тела происходит за счет взаимодействия систем, связанных с поглощением и высвобождением энергии, и детерминант насыщения и аппетита (52, 133). Антипсихотики оказывают множественное влияние на систему нейротрансмиттеров, которая в свою очередь оказывает целый спектр эффектов на энергетический гомеостаз (25). Практически все антипсихотики работают через блокаду дофаминовых рецепторов. Существует клиническое правило, которому обычно учат студентов: если что-то повышает дофаминовую активность (например, кокаин и метамфетамин), то это сделает вас тощим и сумасшедшим, если блокирует дофамин, произойдет противоположное. Конечно, это упрощение: системы нейротрансмиттеров, которые способны оказывать влияние на вес, включают серотонинергическую, гистаминовую, адренергическую и дофаминергическую системы, антипсихотические препараты в какой-то степени влияют на каждую из этих систем.

Большинство антипсихотиков второго поколения действуют через комбинацию рецепторных систем. Многие антипсихотики связываются с гистаминовыми рецепторами и сродство к подтипу гистаминовых рецепторов напрямую коррелирует с набором веса в результате терапии (131). У оланзапина наивысшее сродство к рецептору H_1 среди всех атипичных антипсихотиков (104, 105). Это может объяснить сниженный риск набора веса на терапии арипипразолом и zipразидоном (111, 114), поскольку у них низкое сродство к гистаминовым рецепторам этого вида. D.A.Wirshing и соавт. (131) продемонстрировали наличие логарифмической взаимосвязи между сродством к H_1 рецепторам и набором веса (рис. 4).

Кроме того, многие атипичные антипсихотики проявляют активность в отношении нескольких подтипов серотониновых рецепторов, включая $5-HT_{2C}$, которые опосредуют влияние на аппетит (109). Большинство атипичных антипсихотиков являются антагонистами $5-HT_{2A}$ и $5-HT_{2C}$ рецепторов, а арипипразол выступает в качестве агониста или частичного агониста $5-HT_{2A}$ и $5-HT_{2C}$ рецепторов (100), а также частичного агониста с высоким сродством к дофаминовым рецепторам D_2 (34, 92, 114).

Клозапин и оланзапин, 2 атипичных антипсихотика, связанные с относительно высоким набором веса, имеют одинаковое сродство к рецепторам. Клозапин является частичным агонистом с высоким сродством к $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, H_1 -гистаминовым, α_1 -адренергическим и M_1 -мускариновым рецепторам (112). У оланзапина такой же рецепторный профиль за исключением более низкого сродства к α_1 -адренорецепторам (112).

Zipразидон, прием которого связан с минимальным набором веса, имеет больше сродства к серотониновым и меньше к адренергическим, гистаминовым и мускариновым рецепторам (112). Он действует как полный агонист $5-HT_{1A}$ и имеет сильное сродство к $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1D}$ рецепторам (112). Блокада $5-HT_{2C}$ должна, теоретически, повышать

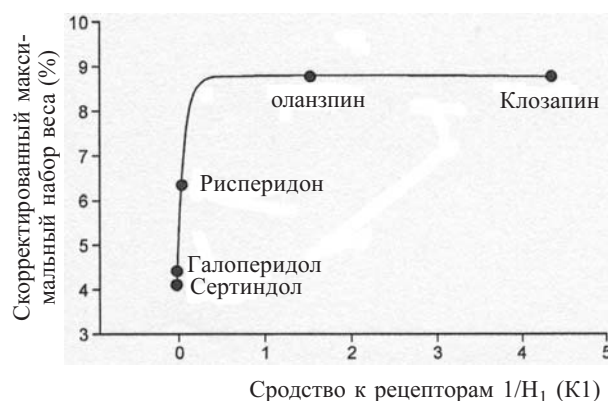


Рис. 4. Набор веса как результат сродства к H_1 рецепторам ^{a, b}
Примечания: ^a — перепечатано с разрешения D.A.Wirshing и соавт. (131); ^b $y = 4,7 (1 - e^{-12,5x}) + 4,1$, где y = скорректированный максимальный набор веса (%) и x = сродство к рецептору $1/H_1$ (K_i).

аппетит, поскольку мышцы без 5-HT_{2C} рецепторов страдают ожирением и фенфлурамин, супрессор аппетита, стимулирует эти рецепторы. У зипразидона высокое сродство к 5-HT_{2C} рецепторам, но его прием также связан с подавлением обратного захвата норадреналина, что может вносить вклад в относительно низкий набор веса на этом препарате.

Кветиапин имеет относительно высокое сродство к гистаминовым рецепторам, что может объяснять набор веса на этом препарате. У рисперидона сродство к H₁ невысокое, но имеется выраженное сродство к 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторам, что может способствовать набору веса у некоторых пациентов. Отличительная черта набора веса на рисперидоне такова, что она разная в зависимости от возраста пациента, у взрослых набор веса менее выражен, чем у детей. Эта дифференцировка говорит о том, что рисперидон либо повышает вес через особые механизмы, либо имеет дополнительные механизмы, ответственные за повышенный набор веса у детей и подростков.

У антипсихотиков имеются также эндокринные эффекты, которые предположительно играют роль в наборе веса. Эти препараты могут вызвать гиперпролактинемия, которая связана с набором веса и может быть связана с инсулинорезистентностью и изменениями метаболизма углеводов (16). Некоторые исследования говорят о том, что у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики, развивается гиперинсулинемия (15, 63).

Лептин, отражающий количество жировой ткани в организме, у людей с ожирением повышается на 90% (55). Имеются некоторые указания в литературе, что роль лептина (также как и других цитокинов, например, α -фактора некроза опухоли – α -ФНО) может быть больше, чем просто отражение количества жировой ткани, то есть он вызывает повышение массы тела при приеме антипсихотиков (81, 96). K.I.Melkersson и соавт. (81) обнаружили, что лечение оланзапином изменяло уровень лептина. T.Pollmacher и соавт. (96) сообщили о быстром повышении лептина и α -ФНО при приеме атипичных антипсихотиков. Несмотря на высокий уровень лептина, пациенты, принимающие оланзапин, продолжают набирать вес, что позволяет предположить, что каким-то образом нарушается обратная связь между лептином и нейропептидом Y или, что более вероятно, оказывается влияние не на регуляторы аппетита, а на само пищевое поведение.

Роль генетики

Исследователи также заинтересовались ролью генетики при ожирении в связи с приемом препаратов. Предполагается, что генетический контроль рецепторов 5-HT_{2C} и лептина является предиктором набора веса на антипсихотиках. Взаимосвязь между функциональным полиморфизмом в участке промотера гена лептина исследовалась на пациентах с шизофренией, получавшими лечение в острый период болезни и сравнивалась с подобранными по

соответствующим показателям здоровыми представителями контрольной группы. Было обнаружено, что специфический генотип (-2548GA) был связан с набором веса на препаратах (135).

Другие исследования сосредотачивались на генетическом полиморфизме, влияющем на гены рецепторов серотонина. В недавнем исследовании (103) был обнаружен специфический полиморфизм в участке промотера гена 5-HT_{2C} рецептора, связанный со значительным набором веса при приеме клозапина у больных шизофренией мужского пола, но не женского. В другом исследовании (97) было обнаружено, что такой же 5-HT_{2C} полиморфизм был связан с ожирением в выборке 120 женщин, и что при психологическом лечении, направленном на снижение веса, пациентки с гетерогенным профилем полиморфизма теряли меньше веса, чем с гомогенным. Таким образом, генетический полиморфизм для генов 5-HT_{2C} и лептина может оказывать влияние на массу тела и набор веса, вызванный препаратами, но другие факторы (например, пол) также могут оказывать влияние.

Борьба с набором веса, связанным с приемом препаратов

Мониторинг и выбор антипсихотиков. Многие психиатры для пациентов с шизофренией являются фактически врачами первичной помощи. Существует множество простых вещей, которые можно сделать, чтобы предотвратить ожирение и его последствия у пациентов. Одним из них является выбор препарата с минимальным влиянием на прибавку веса при назначении антипсихотиков. Если пациент прибавил в весе, но при этом хорошо себя чувствует на препаратах, то следует тщательно взвесить пользу и риск от перехода на другой препарат. Хотя по статистическим данным нет большой разницы в эффективности препаратов, каждый пациент индивидуален и поэтому может не укладываться в статистические нормы реакции на каждый препарат. Таким образом, переход на другой препарат может быть неприемлемым вариантом для клинически стабильного пациента, но является хорошей возможностью для пациента с обострением заболевания и/или с хроническими симптомами на препарате. Клозапин показан при резистентности к терапии, и при невозможности перейти с него на другой препарат могут потребоваться иные вмешательства. Дополнительная терапия другим антипсихотиком с меньшим влиянием на набор веса может помочь снизить вес. M.J.Reinstein и соавт. (102) ретроспективно изучили влияние снижения дозы клозапина и добавления затем кветиапина. Это помогло снизить вес и улучшить регуляцию уровня глюкозы у многих пациентов.

Поведенческое вмешательство. Поведенческая терапия набора веса на препаратах подает некоторые надежды. В ретроспективном анализе данных, полученных в нашей клинике (131), мы наблюдали результаты простых манипуляций, например, взве-

шивание пациента и просьба вести дневник питания, назначение консультации диетолога – это может оказаться полезным вмешательством, которое может проводить большинство клиницистов.

C.D.O'Keefe и соавт. (88) также провели ретроспективный анализ пациентов своей клиники и обнаружили, что многофакторный подход к набору веса на препаратах, включая консультацию диетолога, был действенен. Несколько последних исследований, изучавших действенность групп поддержки по контролю веса и специально разработанного лечения для пациентов с шизофренией, имеют обнадеживающие предварительные данные (14, 82).

Также рекомендуется проводить образовательную работу и призывать пациентов к здоровому образу жизни. Недавно стали проводить занятия по обучению пациентов здоровому питанию и достоинствам физической нагрузки. Члены семьи пациентов и лица, осуществляющие уход также должны быть осведомлены о возможном наборе веса на антипсихотиках. Чтобы предотвратить эту проблему при каждом визите следует задавать скрининговые вопросы (табл. 1). Постановления консенсуса Американской Ассоциации Диабета (ААД), опубликованные в журнале *Diabetes Care* и *The Journal of Clinical Psychiatry* (6), предложили руководства по скринингу и мониторингу, которые могут служить в качестве образца для клиницистов,

которые проводят мониторинг пациентов с шизофренией (табл. 2).

Другие вмешательства. Типичные препараты, применяемые для снижения веса у непсихотических пациентов, могут потенциально обострить психоз, поэтому это лечение следует назначать осторожно. В качестве дополнительных препаратов в небольших исследованиях применялись низатидин, амантадин, топирамат и сибутрамин, но было всего несколько хороших рандомизированных исследований, поддерживающих применение этих препаратов (7, 11, 13, 71). Также не вдохновляет тот факт, исходя из нескольких клинических отчетов, что топирамат и сибутрамин могут нарушать психическое состояние и таким образом ухудшать симптомы шизофрении (58, 121).

Оперативное вмешательство при ожирении часто противопоказано у пациентов с психозами, поскольку в хирургическом сообществе бытует мнение, что пациенты с шизофренией не могут придерживаться диеты и выполнять назначения после операции. Однако N.Namou и соавт. (53) показали успех таких операций на небольших выборках пациентов.

Заключение

Ожирение представляет все нарастающую угрозу здоровью миллионам жителей Америки, где 62% населения имеет избыточный вес и 20–30% страдает ожирением. Риск ожирения, помимо глубинных психосоциальных последствий – это еще целый спектр коморбидных расстройств: гипертензии, диабета 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рака, остеоартрита и апноэ во сне, а также преждевременной смерти. Для пациентов с шизофренией этот груз проблем накладывается на разрушающее заболевание, при котором есть свои риски заболеваемости и смертности.

У пациентов с шизофренией и ожирением состояние может еще больше усугубиться, поскольку большинство препаратов повышает риск ожирения. Проблема ятрогенного набора веса должна находиться на одном из первых мест при лечении пациентов с шизофренией и не должна восприниматься как нерешаемая, находящаяся за пределами компетенции клинициста. Если при тщательном наблюдении в течение первых нескольких недель лечения четко

Таблица 1

Предложения по борьбе с ожирением у пациентов с шизофренией^a

Скрининговые вопросы
Замечали ли Вы, что прибавили в весе?
Не замечали ли Вы, что у Вас увеличился объем талии?
Скрининговые процедуры
Сбор семейного анамнеза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и диабета
Измерение веса и окружности талии
Подсчет ИМТ (кг/м ² или 703хфунты/дюйм ²)
Профилактические действия
Пропаганда здорового образа жизни
Обучение лиц, осуществляющих уход

Примечания: ^a – Данные D.A.Wirshing и соавт. (131) и постановлений консенсуса Американской Ассоциации Диабета (6); ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Протокол наблюдения пациентов, принимающих антипсихотики второго поколения^{a,b}

Переменная	Исходно	4 недели	8 недель	12 недель	Раз в квартал	Раз в год	Каждые 5 лет
Личный/семейный анамнез	+					+	
Вес (ИМТ)	+	+	+	+	+		
Окружность талии	+			+		+	
Артериальное давление	+			+		+	
Гликемия натощак	+			+		+	
Липидный профиль натощак	+			+			+

Примечания: ^a – на основании постановления консенсуса Американской Ассоциации Диабета (6); ^b – в зависимости от клинического состояния могут производиться более частые измерения; ИМТ – индекс массы тела.

выявляется набор веса, задача лечащего врача принять решение о назначении или смене антипсихотика, учитывая разное влияние на набор веса доступных в настоящее время препаратов. В случае, когда польза/риск тщательно взвешены, следует принять срочное решение о переводе пациента, который быстро набирает вес на текущей терапии, на другой препарат. Приоритетным является психическое состояние пациента. Не следует переходить на другой препарат, если риск обострения перевешивает возможные положительные эффекты. Рекомендуется обучать пациентов и пропагандировать здоровый образ жизни. Также следует информировать членов семьи и лиц, осуществляющих уход, о возможном наборе веса на антипсихотиках.

На недавней конференции, спонсируемой Американской Ассоциации Диабета, и в выпущенных по ее итогам руководствах по мониторингу, содержатся рекомендации по контролю веса у всех пациентов, принимающих антипсихотики. Рекомендуется измерять вес и окружность талии при каждом визите, особенно на ранних этапах лечения новым препаратом. Быстрый набор веса, например, 2 фунта

(0,9 кг) в неделю в течение первых 8 недель лечения может являться предиктором более серьезных метаболических последствий и, несомненно, в этом случае требуется вмешательство. Другие рекомендации будут исходить от других заинтересованных сторон, например, Американской Психиатрической Ассоциации.

В дополнение к поведенческим вмешательствам в отношении измерения веса, пациенту рекомендуется вести дневник питания и физической нагрузки, чтобы было возможно дать рекомендации в отношении более благоприятного выбора пищи. Следует направлять пациентов к диетологу и мотивировать пациентов увеличивать физическую активность. К сожалению, препараты для снижения веса и хирургические операции являются относительным противопоказанием для этой группы пациентов, поэтому на данном этапе простые поведенческие вмешательства – это то, что можно предложить пациентам, наряду с рациональным выбором препаратов, на которых будет минимальный набор веса и оптимальное влияние на психиатрическую симптоматику (7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abilify [package insert]. – Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co, 2002.
2. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 7. – P. 22–31.
3. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 215–220.
4. 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.
5. 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.
6. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 267–272.
7. Appolinario J.C., Bacaltchuk J., Sichieri R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1109–1116.
8. 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.
9. Aronne L.J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 13–22.
10. 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.
11. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 37–40.
12. Bagnall A., Fenton M., Lewis R. et al. Molindone for schizophrenia and severe mental illness // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000; CD002083.
13. Bahk W.M., Lee K.U., Chae J.H. et al. Open label study of the effect of amantadine on weight gain induced by olanzapine // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2004. – Vol. 58. – P. 163–167.
14. Ball M.P., Coons V.B., Buchanan R.W. A program for treating olanzapine-related weight gain // *Psychiatr. Serv.* – 2001. – Vol. 52. – P. 967–969.
15. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 3–16.
16. Baptista T., Lacruz A., Meza T. et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? // *Can. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 46. – P. 829–834.
17. Beasley C.M.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.
18. Beasley C.M.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.
19. Bjorntorp P. Visceral obesity: a «civilization syndrome» // *Obes. Res.* – 1993. – Vol. 1. – P. 206–222.
20. 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.
21. Brecher M., Rak I.W., Melvin 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. 287–291.
22. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1097–1105.
23. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
24. Casey D.E., Daniel D.O., Wassef A.A. et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 182–192.
25. Casey D.E., Zorn S.H. The pharmacology of weight gain with antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 7. – P. 4–10.
26. Centorrino F., Baldessarini R.J., Kando J.C. et al. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 119–125.
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 L.J., Test M.A., Brown R.L. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147. – P. 602–607.

29. Cohen S., Fitzgerald B., Okos A. et al. Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with Ziprasidone treatment in a population with mental retardation // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 60–62.
30. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 481–486.
31. Conley R.R., Buchanan R.W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1997. – Vol. 23. – P. 663–674.
32. 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.
33. Comblatt 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. – P. S185.
34. Coulie B., Tack J., Bouillon R. et al. 5-Hydroxytryptamine-1 receptor activation inhibits endocrine pancreatic secretion in humans // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. E317–E320.
35. Daniel D.G. Tolerability of Ziprasidone: an expanding perspective // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 19. – P. 40–49.
36. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 20. – P. 491–505.
37. Davis J.M., Chen N., Click I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
38. Despres J.P. Dyslipidaemia and obesity // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 8. – P. 629–660.
39. Despres J.P., Nadeau A., Tremblay A. et al. Role of deep abdominal fat in association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women // *Diabetes.* – 1989. – Vol. 38. – P. 304–309.
40. 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.
41. Druss B.G., Bradford D.W., Rosenheck R.A. et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – P. 506–511.
42. Eaton W.W., Mortensen P.B., Herrman H. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia, pt 1: risk for rehospitalization // *Schizophr. Bull.* – 1992. – Vol. 18. – P. 217–228.
43. 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.
44. Fairburn C.G., Brownell K.D. (Eds.). *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook.* 2nd ed. – New York, NY: The Guilford Press, 2002.
45. Field A.E., Byers T., Hunter D.J. et al. Weight cycling, weight gain, and risk of hypertension in women // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 150. – P. 573–579.
46. Findling R.L., Maxwell K., Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1997. – Vol. 33. – P. 155–159.
47. Flegal K.M., Carroll M.D., Oaden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1723–1727.
48. Fontaine K.R., Heo M., Harrigan E.P. et al. Estimating the consequences of antipsychotic-induced weight gain on health and mortality rate // *Psychiatry Res.* – 2001. – Vol. 101. – P. 277–288.
49. Geodon [package insert]. – New York, NY: Pfizer Inc, 2002.
50. Goff D.C., Heckers S., Freudenreich O. Schizophrenia // *Med. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 85. – P. 663–689.
51. Gupta S., Droney T., Al Samarrai S. et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 273–275.
52. Halford J.C., Blundell J.E. Pharmacology of appetite suppression // *Prog. Drug Res.* – 2000. – Vol. 54. – P. 25–58.
53. Hamoui N., Kingsbury S., Anthone G.J. et al. Surgical treatment of morbid obesity in schizophrenic patients // *Obes. Surg.* – 2004. – Vol. 14. – P. 349–352.
54. Harris E.C., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 173. – P. 11–53.
55. Harris R.B.S. Leptin: much more than a satiety signal // *Ann. Rev. Nutr.* – 2000. – Vol. 20. – P. 45–75.
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. Ho B.-C., Andreasen N., Flaum M. Dependence on public financial support early in the course of schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* – 1997. – Vol. 48. – P. 948–950.
58. Hofer A., Fleischhacker W.W., Hummer M. Worsening of psychosis after replacement of adjunctive valproate with topiramate in a schizophrenia patient [letter] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1267–1268.
59. Homel P., Casey D., Allison D.B. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia. 1987–1996 // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 55. – P. 277–284.
60. 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.
61. Hummer M., Kemmler G., Kurz M. et al. Weight gain induced by clozapine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 437–440.
62. Jones A.M., Rak I.W., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with Seroquel (quetiapine). Presented at the 38th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 12–16, 1999; Acapulco, Mexico.
63. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 473–481.
64. Kasper S., Lerman M.M., 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.
65. 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 (Berl).* – 1998. – Vol. 140. – P. 173–184.
66. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness // *Br. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 169. – P. 733–739.
67. Koran L.M., Sox H.C.Jr., Marton K.I. et al. Medical evaluation of psychiatric patients. 1: results in a state mental health system // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 733–740.
68. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* – Edinburgh, Scotland: E & S Livingston, 1919.
69. Kurtzthaler I., Fleischhacker W.W. The clinical implications of weight gain in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 7. – P. 32–37.
70. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. 51–68.
71. Levy E., Margolese H.C., Chouinard G. Topiramate produced weight loss following olanzapine-induced weight gain in schizophrenia [letter] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 1045.
72. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J. et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 290–296.
73. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
74. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 825–835.
75. Martin A., Koenig K., Scatell L. et al. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 99–107.
76. 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.
77. Masand P.S. Weight gain and antipsychotic medications [letter] // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 336–337.
78. McCreadie R.G. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study // *Br. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 183. – P. 534–539.
79. McDougle C.J., Holmes J.P., Bronson M.R. et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 36. – P. 685–693.
80. 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.
81. 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.
82. Menza M., Vreeland B., Minsky S. et al. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 471–477.

83. Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 1195–1200.
84. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 76–79.
85. Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998 // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 1519–1522.
86. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report // *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6, Suppl. 2. – P. 51S–209S.
87. Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study // *Can. J. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 36. – P. 239–245.
88. O'Keefe C.D., Noordsy D.L., Liss T.B. et al. Reversal of antipsychotic-associated weight gain // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 907–912.
89. Osby U., Correia N., Brandt L. et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 45. – P. 21–28.
90. Osser D.N., Najarian D.M., Dufresne R.L. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 767–770.
91. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 1121–1128.
92. Peschke E., Peschke D., Hammer T. et al. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 156–163.
93. 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.
94. 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.
95. Planansky K. Changes in weight in patients receiving a “tranquilizing” drug // *Psychiatry Q.* – 1958. – Vol. 32. – P. 289–303.
96. Pollmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks // *J. Psychiatr. Res.* – 2000. – Vol. 34. – P. 369–382.
97. Pooley E.C., Fairburn C.G., Cooper Z. et al. A 5-HT_{2C} receptor promoter polymorphism (HTR2C-759C/T) is associated with obesity in women and with resistance to weight loss in heterozygotes // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 126B. – P. 124–127.
98. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 681–690.
99. 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.
100. Rauser L., Savage J.E., Meltzer H.Y. et al. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 299. – P. 83–89.
101. Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
102. Reinstein M.J., Sirotovskaya L.A., Jones L.E. et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings // *Clin. Drug Invest.* – 1999. – Vol. 18. – P. 99–104.
103. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 2086–2087.
104. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 10. – P. 5–14.
105. Richelson E., Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 68. – P. 29–39.
106. Ried L.D., Renner B.T., Bengtson M.A. et al. Weight change after an atypical antipsychotic switch // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1381–1386.
107. Risperdal [package insert]. – Titusville, NJ: Janssen Pharmaceutica Products, LP, 2002.
108. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
109. Sargent P.A., Sharpley A.L., Williams C. et al. 5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1997. – Vol. 133. – P. 309–312.
110. Schlosser E. Fast Food Nation: The Dark Side of the All-American Meal. – New York, NY: Houghton Mifflin, 2001.
111. Schmidt A.W., Lebel L.A., Howard H.R.Jr. et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 425. – P. 197–201.
112. Seeger T.F., Seymour P.A., Schmidt A.W. et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity // *Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 275. – P. 101–113.
113. Seroquel [package insert]. – Wilmington, Del: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2001.
114. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1400–1411.
115. Shaw J.A., Lewis J.E., Pascal S. et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 415–424.
116. Silverstone T., Smith G., Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics // *Br. J. Psychiatry*. – 1988. – Vol. 153. – P. 214–217.
117. 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.
118. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 5–71.
119. Stanton J.M. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review // *Schizophr. Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 463–472.
120. Stedman T., Welham J. The distribution of adipose tissue in female in-patients receiving psychotropic drugs // *Br. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 162. – P. 249–250.
121. Taflinski T., Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 2057–2058.
122. Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // *J. Serotonin Res.* – 1997. – Vol. 4. – P. 159–177.
123. Thakore J.H. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 47. – P. S76–S79.
124. Theisen F.M., Linden A., Geller F. et al. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication // *J. Psychiatr. Res.* – 2001. – Vol. 35. – P. 339–345.
125. Tollefson O.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. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses // *Br. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172. – P. 499–505.
127. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 407–418.
128. Umbricht D.S.G., Pollack S., Kane J.M. Clozapine and weight gain // *J. Clin. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55, Suppl. B. – P. 157–160.
129. Weiden P.J., Allison D.B., Mackell J.A. et al. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. – Arlington, Va: American Psychiatric Association, 2000.
130. Wirshing D.A., Boyd J.A., Pierre J.M. et al. Delusions associated with quetiapine-related weight redistribution [letter] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 247–248.
131. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 358–363.
132. Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States // *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6. – P. 97–106.
133. Woods S.C., Seeley R.J., Porte D.Jr. et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis // *Science*. – 1998. – Vol. 280. – P. 1378–1383.
134. Young J.L., Zonana H.V., Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update // *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law*. – 1986. – Vol. 14. – P. 105–122.
135. 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.

136. Ziedonis D., Williams J.M., Smelson D. Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but

neglected issue // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326. – P. 223–230.

137. Zyprexa [package insert]. – Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Company, 2001.

SCHIZOPHRENIA AND OBESITY: IMPACT OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS

D. A. Wirshing

Obesity is an epidemic in this country and much of the rest of the developed world. It is a major contributor to a range of metabolic disorders responsible for much of the medical morbidity and mortality that burden our society. The combination of the costs to society of the chronic illness of schizophrenia with the costs of obesity and the chronic illnesses associated with it, e.g., metabolic disorders, diabetes, dyslipidemias, and cardiovascular disease, represents a major public health problem. Obesity in schizophrenia is accentuated even further largely through illness-related factors, like poor dietary conditions and more

sedentary lifestyles, and particularly because many of the psychiatric medications (antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants) used to combat this devastating illness themselves result in weight gain that, if untreated, may result in the usual obesity-associated morbidity and mortality. This article is intended to review some of the physiology of obesity and obesity-related metabolic disorders, the risks to schizophrenia patients engendered by obesity, the evidence for weight gain associated with the antipsychotic drugs, and the possible mechanisms involved in antipsychotic medication-associated weight gain.