

УДК: 616.895.8-07

*Е.М. Денисов***МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РОЛЬ
АНТИПСИХОТИКОВ
СООБЩЕНИЕ 1**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: метаболический синдром, шизофрения, атипичные антипсихотики, традиционные нейролептики, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

Обращение исследователей к проблемам качества жизни (КЖ) больных шизофренией привело к расширению рамок традиционного клинико-психопатологического анализа этого заболевания, выявив при этом ряд актуальных вопросов, характеризующих соматическое здоровье пациентов. Общий уровень заболеваемости соматическими расстройствами у больных шизофренией, как известно, выше, чем среди других пациентов [1].

Высокая распространенность ожирения, курения и употребления алкоголя у больных шизофренией способствует тому, что продолжительность жизни в этой группе на 20% меньше, чем в популяции [36].

Коморбидными с шизофренией считаются дислипидемия, рак, сахарный диабет (СД) II типа и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Факторами риска развития ССЗ у больных шизофренией в сравнении с общей популяцией являются: ожирение, нарушение липидного обмена, СД, артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), недостаток физической активности, курение. Смерть вследствие ССЗ у больных шизофренией стоит на первом месте и встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Наличие соматических заболеваний значительно осложняет проведение адекватной психофармакотерапии.

По оценке Международной федерации диабета, наличие МС, диагностированного в соответствии с современными критериями, увеличивает риск развития ССЗ в 3 раза, а СД второго типа в 5 раз. МС представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного обменов, висцеральное ожирение, АГ, нарушение гемостаза [54, 84].

Сравнение частоты фоновых проявлений МС у 1 460 больных шизофренией в исследовании САПЕ со стандартизированной по возрасту, полу

и этнической принадлежностью выборки населения США показало существенные различия по всем параметрам [78].

Во время стартового обследования МС был выявлен у 40% больных. При сопоставлении полученных данных с результатами эпидемиологического исследования распространенности МС среди населения США в исследовании NHANES [40] было показано, что показатели распространенности МС среди больных шизофренией в 2 раза были выше.

По результатам целого ряда Европейских исследований от 25% до 60% пациентов с шизофренией имели различные метаболические нарушения. При этом отмечалось значительное увеличение риска развития МС у больных шизофренией по сравнению с подобным риском среди общего населения стран, где проводились данные исследования [19, 30, 46]. Последние работы распространенности МС у больных шизофренией в Российской Федерации свидетельствовали о высокой распространенности нарушений обмена веществ у данных лиц [2, 6, 8].

Относительное влияние нефармакологического воздействия и особое влияние приема нейролептиков на развитие МС у больных шизофренией, является предметом изучения при разработке стратегий сокращения развития ССЗ и СД [3, 5, 7].

Прием антипсихотиков часто приводит к повышению массы тела, которое может быть настолько выражено, что существенно снижает КЖ больных, приводит к стигматизации, и как следствие ухудшает соблюдение медицинских рекомендаций вплоть до полного отказа от лечения [41]. Отказ от лечения вследствие набора веса является основной причиной рецидива и повторных госпитализаций [96].

В результате все более широкого распространения нового поколения антипсихотиков уве-

личение веса при длительной терапии становится превалирующим побочным эффектом. Однако, часто увеличение веса игнорируется практическими врачами, так как по сравнению с другими побочными симптомами традиционных нейролептиков (ТН) кажется неспецифическим и «нормальным». Основанием для такого подхода служит широкая распространенность ожирения в общей популяции.

Хорошо известно, что избыточная масса тела существенно повышает риск заболеваемости по следующим категориям: АГ, дислипидемия, СД второго типа, ССЗ, острое нарушение мозгового кровообращения, желчекаменная болезнь, остеоартриты, ночное апноэ и респираторные болезни, а также злокачественные опухоли эндометрия, молочной железы, простаты и толстого кишечника [11]. При этом, только частота развития СД второго типа при избыточной массе тела повышается на 60% [10].

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

Для сравнительной оценки веса тела в настоящее время часто используется так называемый индекс массы тела (body mass index – ВМІ). Формула расчета достаточно проста, что позволяет применять его в широкой клинической практике. Вес тела в килограммах делится на рост в метрах в квадрате. По данным ВОЗ, избыточным считается вес при $ВМІ \geq 25 \text{ кг/м}^2$, а при $ВМІ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ диагностируется ожирение. Уровень смертности при развитии ожирения резко возрастает [10, 98], особенно при избыточном висцеральном (абдоминальном) жире [37]. Абдоминальный тип ожирения, который определяется по увеличению объема талии и сопровождается повышением уровня триглицеридов в крови, в настоящее время является основным критерием МС.

Все антипсихотики могут вызывать увеличение веса в той или иной степени. Под фармакогенным увеличением веса принято понимать нежелательное явление лекарственного препарата в виде повышения массы тела более 5–7% в период его применения, приводящий к отказу от режима приема терапии и/или различным медицинским проблемам [4].

Помимо увеличения веса, прием антипсихотиков может вызывать развитие и других нарушений, входящих в структуру МС. Кроме ожирения, к ним относятся резистентность к инсу-

лину и дислипидемия.

Повышение веса, связанное с применением ТН, было описано вскоре после их появления в клинической практике [61, 77]. При этом увеличение массы тела не зависело от лекарственной формы препарата и наблюдалось как при использовании таблетированных, так и пролонгированных форм нейролептиков [41, 56]. Эта проблема не привлекала пристального внимания исследователей, так как была скрыта фасадом большого числа других побочных эффектов, прежде всего в неврологической сфере.

Новый интерес к проблеме был связан с появлением клозапина (лепонекс, азаледин) и других атипичных антипсихотиков (АА). На данный момент неясно, насколько АА различаются между собой по способности вызывать ожирение. Считается, что увеличение массы тела более выражено при приеме клозапина и оланзапина [82], однако лечение другими АА также довольно часто приводит к ее увеличению.

Так, D.V Allison с соавт. [11] провели мета-анализ 81 клинических исследований по оценке влияния ТН (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, тиоридазин) и АА (клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон) на массу тела. Прием практически всех нейролептиков сопровождался повышением веса. Среднее увеличение массы тела при применении АА было выше, чем у ТН. АА в значительной степени различались между собой по возможности вызывать повышение массы тела. Наиболее выраженная прибавка веса отмечалась при использовании клозапина и оланзапина [10].

Многие исследователи сообщали об увеличении веса при лечении клозапином [14, 24, 65, 78, 95]. В двух исследованиях была обнаружена корреляция между увеличением веса и клиническим эффектом [65, 66]. Другим авторам не удалось выявить различий по частоте повышения массы тела между группой респондентов и нон-респондентов [95], более чем у 10% больных в этом ретроспективном анализе в течение года терапии прибавка в весе составляла более 60%. В исследовании S. Hagg [45] у 37,5% больных набор веса в течение первых 12 недель терапии клозапином превышал 10% по отношению к фоновым показателям. Максимальная прибавка веса на клозапине равнялась 9,2 кг, а при применении галоперидола – 4,0 кг. В нескольких работах было показано, что увеличение веса при длительном лечении клозапином происходило постоянно [38, 95, 100].

В 5-летнем натуралистическом исследовании

D.C.Henderson и соавт. [48] с 6-месячным интервалом измеряли вес и лабораторные показатели у 82 амбулаторных больных шизофренией и шизоаффективным психозом, получавших клозапин. В процессе лечения статистически значимое нарастание массы тела продолжалось до 46 месяца терапии. При этом увеличение веса коррелировало с увеличением в плазме крови уровня холестерина и триглицеридов. В другом исследовании у 93 терапевтически резистентных больных шизофренией измеряли вес ежемесячно на протяжении 4 месяцев приема клозапина [49]. Среднее увеличение массы тела равнялось 2,4 кг. Однако индивидуальные изменения массы тела находились в диапазоне от -17,5 кг до +12,9 кг. Таким образом, пациенты с более низким начальным индексом массы тела демонстрировали большее увеличение веса к концу исследования.

Появление других АА продемонстрировало, что увеличение веса как, побочный симптом был характерен почти для всех классов новых препаратов. По сравнению с ТН (галоперидол, перфеназин), рисперидон вызывал увеличение веса в 2 раза чаще [28, 39, 51]. В большом сравнительном исследовании различных дозировок препарата, включавшем 1 362 пациента, рисперидон по сравнению с галоперидолом значительно чаще повышал вес больных при использовании всех дозировок (4, 8 и 12 мг) [40]. Мета-анализ 11 ранних двойных слепых исследований показал, что в среднем за 8–12 недель терапии рисперидоном увеличение веса составляло 2–3 кг [85].

Ретроспективная оценка 39 взрослых пациентов с психической задержкой, которые принимали рисперидон в реабилитационном центре, свидетельствовала, что у 37 из 39 пациентов отмечалось увеличение веса, в среднем на 8,3 кг за 2 года лечения [29].

В другой работе сравнивались две группы подростков. Одна группа из 37 больных в течение 6 месяцев принимала в стационаре рисперидон, а другая из 33 пациентов – ТН [71]. К концу исследования в группе рисперидона наблюдалось большее увеличение веса. Клинически значимое увеличение массы тела (то есть более 7% от начального веса) отмечалось у 78% пациентов в группе рисперидона и у 24% в контрольной группе. Доза рисперидона и сопутствующая терапия не были статистически связаны с риском увеличения массы тела.

Как показывает обзор литературы, повышение массы тела и развитие МС чаще всего вы-

зывает оланзапин. При анализе нескольких двойных слепых плацебо–контролируемых клинических исследований было показано, что оланзапин значительно чаще приводил к прибавке веса, чем галоперидол или плацебо [17]. В оригинальном исследовании P.Gupta с соавт. [44] средний набор веса через 7 месяцев терапии оланзапином составлял 10 кг. В другом двойном слепом сравнительном исследовании оланзапин повышал массу тела в 2 раза больше, чем рисперидон [44]. При этом, набор веса не зависел от применяемой дозы и сохранялся в течение всего периода применения оланзапина [17, 100].

В некоторых исследованиях было показано, что набор веса при приеме оланзапина продолжался до 30 недель терапии и возможно и больше, в то время как при использовании рисперидона через 8 недель масса тела обычно стабилизировалась [100]. В проспективном натуралистическом исследовании сравнивали 2 967 амбулаторных больных, принимавших оланзапин, и 821 больных, принимавших другие антипсихотики [43]. Сонливость и увеличение массы тела статистически достоверно чаще встречались в группе оланзапина, чем в контрольной группе.

В другой работе 573 пациента принимали оланзапин в течение 39 недель и более, в то время как 103 пациента получали галоперидол [60]. В группе оланзапина отмечалось значимо большее увеличение массы тела (в среднем на 6,26 кг), чем в группе галоперидола (в среднем на 0,69 кг) после 1,15 года лечения.

В двойном слепом исследовании применения оланзапина при острой мании, 150 больных с диагнозом биполярное аффективное расстройство рандомизированно получали оланзапин от 5 до 20 мг/сут. или плацебо в течение 4 недель [94]. В группе оланзапина отмечалось значимо большее увеличение массы тела, чем в группе плацебо ($2,1 \pm 2,8$ кг и $0,45 \pm 2,3$ кг соответственно). В 3-месячном открытом исследовании оланзапина в дозе 5 мг/сут. у 23 больных с обсессивно-компульсивным расстройством, резистентных к серотонинергическим антидепрессантам, наиболее частыми побочными симптомами были увеличение веса и седация [20].

Анализируя литературные данные, значительно реже увеличение массы тела наблюдалось при использовании кветиапина, сертиндола, зипрасидона, амисульприда, арипипразола. Так, в 6-недельном двойном слепом плацебо–контролируемом клиническом исследовании у 109 больных шизофренией при использовании

кветиапина увеличение веса более 7% от исходного отмечалось у 25% пациентов по сравнению с 1% в группе плацебо. Средняя прибавка веса к концу курса лечения у данных больных составляла 5,5 кг и 0,5 кг [22].

Среднее увеличение веса в исследовании E. McQuade и соавт. [80], включавшем 360 больных, для дозы 75 мг было 0,9 кг, для дозы 150 мг – 2,9 кг, 300 мг – 2,0 кг, 600 мг – 2,6 кг, 750 мг – 2,3 кг, по сравнению с 0,3 кг в группе галоперидола (12 мг/сут) и снижением веса на 0,8 кг в группе плацебо.

В исследовании J.G. Small и соавт. [91] увеличение массы тела более 7% при дозе кветиапина 750 мг/сут наблюдалось у 25% больных, а при дозе 250 мг/сут – у 16% и в 5% случаев – при применении плацебо. Длительные исследования показали, что у большинства больных при лечении кветиапином набор веса прекращался после 8 недель терапии, а среднее увеличение веса через год составляло около 2 кг [22, 57, 88].

Контролируемые исследования zipрасидона показали, что препарат был связан с минимальным набором веса у большинства пациентов. В регистрационных исследованиях увеличение веса более 7% отмечалось у 9% больных, а среднее увеличение веса при дозе 80 мг/сут. составило около 1 кг через 6 недель терапии [32, 59]. В длительных исследованиях через год терапии при использовании любых дозировок zipрасидона происходило снижение массы тела в среднем на 3 кг [12, 32].

Другим препаратом, который практически не влиял на вес больных был арипипразол. По данным краткосрочных регистрационных исследований, включавших около 500 больных, только 8% пациентов набирали вес более 7% от исходного, а среднее увеличение массы тела при применении всех дозировок составлял 0,71 кг. и значимо не отличалось от группы галоперидола [69]. В длительных исследованиях арипипразол приводил к некоторому снижению веса [58, 86]. В прямых сравнительных исследованиях с оланзапином препарат вызывал клинически значимое повышение веса (более 7%) в 4 раза реже [31, 80]. Более того, при переводе на арипипразол с других антипсихотиков (оланзапин, рисперидон, галоперидол и тиоризадин) больные теряли в весе [27].

Анализируя данные литературы, необходимо отметить, что в настоящее время точно не установлены биологические механизмы повышения массы тела при приеме нейролептиков. Считается, что развитие ожирения на фоне антипси-

хотической терапии может быть связано с блокадой серотониновых и гистаминовых рецепторов [102] или эндокринологическими нарушениями. Увеличение концентрации серотонина в центральных структурах головного мозга угнетает пищевой рефлекс, в то время как антагонисты серотонина стимулирует поступление энергии [73]. Блокада 5-НТ2 серотониновых рецепторов приводит к увеличению массы тела, вызванное приемом антипсихотиков. Такие препараты, как галоперидол, трифтазин не влияют на массу тела, минимально взаимодействуют с этим типом серотониновых рецепторов [100].

Лекарственные средства с высокой антигистаминовой активностью (аминазин, тизерцин, труксал) также способствуют повышению массы тела [79]. Отмечены зависимости между степенью блокады гистаминовых рецепторов антипсихотиками и массой тела. Препараты с высоким аффинитетом к Н1-рецепторам (клозапин и оланзапин) вызывают максимальное увеличение веса, наименьшую прибавку веса вызывают галоперидол, zipрасидон, сертиндол, арипипразол, т.е. препараты с низким сродством к гистаминовым рецепторам первого типа.

Повышение массы тела у больных шизофренией также связано с увеличением уровня андрогенов у женщин и снижением уровня андрогенов у мужчин, что приводит к понижению чувствительности нейронов насыщения в гипоталамусе. В тоже время, повышение уровня пролактина способствует увеличению массы тела за счет снижения чувствительности к инсулину [15].

В настоящее время существуют и другие биологические механизмы, отвечающие за формирование пищевого поведения. Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF- α) играет основную роль в различных метаболических и иммунных процессах, а также в пищевом поведении. Кроме этого, он влияет на метаболизм глюкозы, белков и жиров [23]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что клозапин и оланзапин повышал уровень TNF- α , интерлейкина-2 и лептина [78, 74, 87].

На данный момент существует также и генетическая предрасположенность к повышению массы тела и развитию МС при лечении антипсихотиками. У больных, склонных к увеличению веса при лечении клозапином, генетический анализ показал различие по генам рецепторов 5-НТ2С, адренергических рецепторов типа $\nu 3$ и $\beta 1a$ и TNF- β по сравнению с больными, вес которых при приеме клозапина не изменялся

[16]. Считается, что генетический полиморфизм к рецепторам 5-НТ2С и лептина играет важную роль при развитии МС [89, 103].

Отмечено, что определенное значение при увеличении массы тела у больных шизофренией играет гиподинамия вследствие нарастания дефицитарной симптоматики и восстановления аппетита после его снижения в период острого состояния [6].

Необходимо отметить, что увеличение массы тела часто сопровождается нарушением углеводного обмена. Изменения в регуляции глюкозы были отмечены у больных шизофренией задолго до введения в практику антипсихотической терапии. Как известно, в отличие от СД 1 типа, который обусловлен деструкцией β -клеток и ведет к абсолютной инсулиновой недостаточности, при СД 2 типа отмечается относительный дефицит инсулина, который может колебаться в широких пределах – от инсулинорезистентности до разнообразных дефектов секреции инсулина.

СД 2 типа чаще возникает в возрасте старше 40 лет. Впервые развитие СД у больных шизофренией во время приема первых нейролептиков было описано F.J. Braceland [21]. Автор сообщила о 5 случаях развития гипергликемии и глюкозурии у пациентов, получавших аминазин.

В настоящее время заболеваемость СД 2 типа у больных шизофренией существенно выросла и в конце XX века оценивалось в 14,9%, т.е. примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции [26, 35]. При этом, СД чаще встречался у женщин, афроамериканцев и других этнических групп, что совпадало с результатами, полученными для общей популяции. Большинство из этих больных принимали классические нейролептики. Исследование, проведенное в Японии показывало, что распространенность СД среди больных шизофренией составляло 8,8% по сравнению с 5% в контрольной группе [92].

Распространенность СД 2 типа зависит также от возраста больных шизофренией. Если в группе от 50 до 59 лет СД был диагностирован у 12,9%, то в группе от 60 до 69 лет – уже у 18,9% больных [81]. Некоторые исследователи приводили цифры распространенности СД у больных шизофренией от 11% [97] до 18% [93].

Первые публикации, сообщавшие о развитии кетоацидоза на фоне приема АА, касались использования клозапина [21]. S. Hagg с соавт. [45] показали, что у 12% больных, длительно принимавших клозапин, развился СД 2 типа. При этом, еще у 10% больных отмечались наруше-

ния толерантности к глюкозе по сравнению с 6% соответственно для пациентов, принимавших классические депо-нейролептики.

На протяжении 5-летнего изучения применения клозапина у 30 (36,6%) из 82 пациентов встречался СД [48]. Развитие СД не коррелировало с индексом массы тела или увеличением веса. Однако повышение массы тела в этом исследовании было связано с увеличением уровня триглицеридов, а развитие СД – с увеличением уровня триглицеридов.

По другим данным, только у 5,5% из 55 резистентных пациентов в процессе лечения оланзапином было обнаружено увеличение уровня глюкозы [68], что не превышало общий уровень в популяции (6–8%). Увеличение веса в процессе лечения оланзапином в этом исследовании (3,2 кг) не зависело от уровня глюкозы. Повышение риска развития СД при первичном применении клозапина и оланзапина было выявлено в исследовании H.Jin и соавт. [55], которые обнаружили соответственно 20 и 19 таких случаев, в то время как при применении рисперидона и кветиапина было выявлено только по 3 случая. Причем половина всех случаев СД не сопровождалась увеличением веса. Анализ влияния длительности терапии и временной связи между назначением или отменой препарата и проявлениями СД также позволяют считать, что риск развития диабета выше при применении клозапина и оланзапина.

В проспективном исследовании через 2,5 месяца лечения клозапином у 55% больных было выявлено снижение толерантности к глюкозе, не связанное с чувствительностью к инсулину [50]. Аналогичные данные были получены при изучении воздействия оланзапина: 47% всех случаев первичного СД были обнаружены в первые 3 месяца лечения и 70% – в первые 6 месяцев. Кроме этого, почти у 80% больных гликемический контроль улучшался после отмены препарата [62].

В настоящее время имеются данные, описывающие летальные случаи от гипергликемии, развившейся на фоне лечения оланзапином [78]. В частности, E.A. Koller и соавт. [62] обнаружили 237 случаев гипергликемии во время лечения оланзапином, из них 188 впервые выявленных. 73% случаев гипергликемии встречались в течение первых 6 месяцев после начала терапии оланзапином. После отмены или снижения дозы оланзапина у 78% пациентов отмечалась нормализация уровня глюкозы.

При ретроспективной оценке базы данных,

состоящей из результатов обследования 38632 больных шизофренией M.J. Sernyak с соавт. [90] выявили, что СД 2 типа статистически достоверно чаще регистрировался в группе, принимавшей АА (58,5%), по сравнению с больными, принимавшими классические нейролептики (41,1%). Аналогичные результаты были получены и другими исследователями в Великобритании, включающей 21145 больных шизофренией. Применение оланзапина статистически достоверно повышало риск развития СД по сравнению со здоровыми людьми в 6 раз. Применение ТН (хлорпромазина, флупентиксола, флуфеназина, галоперидола, перициазина, перфеназина, тиоридазина, сульпирида, трифлуоперазина и зуклопентиксола) также повышало риск заболевания СД. Для рисперидона отмечалась тенденция к повышению риска, которая не достигала статистической значимости [63].

F. Gianfrancesco с соавт. [42], проводя изучение 7933 больных с различными психозами, обнаружили более высокий риск развития СД у пациентов, длительно (12 месяцев) принимавших клозапин и оланзапин, по сравнению с рисперидоном и классическими нейролептиками. При этом, по сравнению с не лечившимися больными, риск развития гипергликемии при применении клозапина был выше в 7 раз, а при использовании оланзапина в 3 раза. В исследовании J. Caro с соавт. [25] у 33945 больных шизофренией был выявлен более высокий риск развития СД при применении оланзапина по сравнению с рисперидоном только для женщин.

Независимое слепое контролируемое исследование САПЕ [67] в целом подтвердило данные клинических наблюдений. Наибольший прирост содержания глюкозы в крови определялся в группе оланзапина (0,8 ммоль/л), в меньшей степени при приеме кветиапина (0,4 ммоль/л), рисперидона (0,4 ммоль/л) и zipрасидона (0,2 ммоль/л).

Данных по оценке риска развития СД при использовании других АА, таких как амисульприд, арипипразол, сертиндол пока недостаточно, однако, по результатам предварительных и регистрационных исследований, они минимальны.

Основные различия влияния антипсихотиков на отдельные показатели МС были связаны с особенностями рецепторного профиля каждого препарата, с разными механизмами развития побочных эффектов. На данный момент существуют несколько причин развития нарушения регуляции глюкозы у больных шизофренией [70, 72].

Отмечено, что АА способствуют развитию гипергликемии посредством формирования резистентности к инсулину [70]. D.A. Wirshing с соавт. [99] предположили, что влияние клозапина и оланзапина на серотонин может частично объяснять развитие резистентности к инсулину. Было показано, что оланзапин и клозапин вызывал достоверное нарушение теста толерантности к глюкозе у больных шизофренией без СД по сравнению с группой больных, принимавших ТН [83].

При этом, разные подтипы серотониновых рецепторов оказывают разнонаправленное влияние на уровень глюкозы в плазме крови. Если блокада 5-НТ2С-рецепторов играет важную роль в механизме увеличения веса АА и опосредованно может способствовать развитию резистентности к инсулину за счет увеличения жировой ткани, то блокада 5-НТ1А-рецепторов снижает уровень инсулина и, следовательно, вызывает гипергликемию. Блокада 5-НТ2А-рецепторов, наоборот снижает уровень глюкозы крови, так как известно, что агонисты 5-НТ2А-рецепторов вызывают гипергликемию [101].

Другим механизмом увеличения веса тела является развитие гипергликемии за счет нарушения регуляции глюкозы и инсулина, а также нарушения в липидном обмене [75, 100]. Некоторые АА стимулируют аппетит и способствуют увеличению приема пищи и, таким образом, вызывают увеличение массы тела. Рост массы тела может являться одним из потенциальных механизмов развития СД за счет увеличения жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к резистентности к инсулину, интолерантности к глюкозе и развитию СД. Было подсчитано, что с каждым килограммом лишнего веса риск развития СД II типа увеличивается на 4,5% [94].

Снижение эффективности инсулина может происходить из-за уменьшения чувствительности инсулиновых рецепторов, или из-за изменения влияния инсулина на механизм транспорта глюкозы. Влияние различных АА на функцию инсулярных β -клеток поджелудочной железы неоднозначно [18, 74]. Некоторые экспериментальные работы обнаружили развитие инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, сопровождающихся набором веса при использовании только оланзапина [9].

Необходимо отметить, что повышение веса часто сопровождается нарушением липидного обмена. В настоящее время опубликовано несколько исследований, касающихся влияния АА на липидный обмен. В некоторых работах было

показало, что прием клозапина чаще всего сопровождался повышением уровня триглицеридов и не влиял на уровень холестерина [6, 7].

В других клинических исследованиях у пациентов, получающих оланзапин, было выявлено повышение уровня триглицеридов без повышения уровня холестерина [9].

По данным ретроспективного анализа историй болезни 19600 больных шизофренией в Великобритании, риск развития дислипидемии было в 3 раза выше при лечении оланзапином по сравнению с ТН [63, 64].

В исследовании САПЕ [67] наибольшие изменения метаболических параметров были связаны с применением оланзапина (общий холестерин по сравнению с фоновыми показателями вырос на 0,2 ммоль/л, а триглицериды – на 0,5 ммоль/л), а наименьшее снижение показателей – с применением зипрасидона.

С другой стороны, рисперидон, зипразидон, арипипразол оказывали незначительное влияние на уровень липидов крови [63]. В отношении рисперидона достоверных различий обнаружено не было. Аналогичные данные были получены при длительном сравнительном исследовании оланзапина и арипипразола: при применении оланзапина количество липидов в крови было в несколько раз выше [86].

В настоящее время в патогенезе развития МС огромную роль играет повышение лептина. Лептин – это гормон, продуцируемый адипоцитами, имеющий важное значение в регулировании массы тела и влияющий на аппетит, блокируя лептиновые рецепторы в центре насыщения в гипоталамусе пропорционально массе жировой ткани. Периферическое влияние лептина может выражаться в ингибировании внутриклеточного метаболизма липидов. Назначение лептина снижает аппетит и приводит к уменьшению мас-

сы тела. Тем не менее, ожирение чаще сопровождается повышенным уровнем лептина в крови и снижением чувствительности к нему рецепторов гипоталамуса, что и приводит к повышенному аппетиту и росту массы тела.

В тоже время, повышенный уровень лептина в крови может влиять на тканевую инсулинорезистентность (связь ожирения и инсулинорезистентности). Имеются данные о стимулировании инсулином секреции лептина адипоцитами и влиянии лептина на функцию β -клеток поджелудочной железы.

Влияние АА на уровень лептина на данный момент менее изучено. В нескольких работах было показано, что клозапин и оланзапин обладают способностью повышать уровень лептина [6]. В меньшей степени на уровень лептина влияет кветиапин и рисперидон [7].

Таким образом, проведенный анализ публикаций свидетельствует, что изучение МС у больных шизофренией является актуальной проблемой. Большинство исследований показывают, что антипсихотики способствуют развитию МС.

Исходя из полученных литературных данных, с целью ранней диагностики и профилактики развития МС необходимо проводить ранний скрининг предрасположенных больных и тщательный мониторинг проявлений МС на всем протяжении лечения антипсихотиками. При этом необходим интегративный подход в лечении больных шизофренией с учетом коморбидных соматических заболеваний; регулярное обследование соматического состояния пациентов, включая мониторинг веса, объема талии, измерение АД, определение липидного профиля, глюкозы в крови; специальный опрос больных и их родственников о возможных побочных явлениях при лечении антипсихотиками, адекватный подбор антипсихотической фармакотерапии.

Є.М. Денисов

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ: РОЛЬ АНТІПСИХОТИКІВ ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

В даній роботі проведений літературний огляд поширеності, чинників ризику розвитку метаболічного синдрому (МС) у хворих на шизофренію. Показаний вплив різних антипсихотиків на збільшення ваги хворих, порушення метаболізму ліпідів і глюкози. Відмічені основні механізми формування МС при проведенні антипсихотичної терапії. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2010. — № 1-2 (24-25). — С. 151-160).

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: ROLE OF ANTIPSYCHOTICS REPORT 1

Donetsk National Medical University by named M. Gorkiy

In this work we performed the review of prevalence, factors of hypen of development of metabolic syndrome (MS) in patients with schizophrenia. In this work was showed influence of different antipsychotics is on gain in weight of patients, disturbance of metabolism of lipids and glucose. The basic mechanisms of forming of MS are marked during the lead through of antipsychotic therapy. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2010. — № 1-2 (24-25). — P. 151-160).

Литература

1. Ванина Е., Подольская А., Седки К. и соавт. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // *Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии* (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). — М., 2003. — С. 2–8.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. — С.126.
3. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // *Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии* (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). — М., 2003. — С. 2–8.
4. Капилетти С.Г., Мосолов С.Н., Шафаренко А.А. Частота метаболических расстройств у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Материалы Общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007–2011)». Москва, 28–30 октября 2008. М., 2008. — С.414–416.
5. Крылов В.И. Метаболические эффекты атипичных нейролептиков // *Российский психиатрический журнал*. — 2004. — № 3. — С. 47–51.
6. Мартынихин И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении / И.А. Мартынихин // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2009. — Т.19, № 1. — С. 24–28.
7. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2003. — Т. 13, Вып. 2. — С. 162–172.
8. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Соколян Н.А. Распространенность метаболического синдрома среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении в Санкт-Петербурге. Тезисы научно-практической конференции «Актуальные проблемы оказания психиатрической помощи в Северо-Западном регионе Российской Федерации». СПб., 2008. — С.147–148.
9. Ader M., Kim S.P., Catalano K.J. et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 862–871.
10. 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.530–538.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine // *Psychiatr. Serv.* — 1999. — Vol. 50. — P. 704–705.
15. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1999. — Vol. 100. — P. 3–16.
16. Basile V.S., Maselli M., McIntyre R.S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62, Suppl. 23. — P. 45–66.
17. Beasley C.V.Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // *Psychopharmacology*. — 1996. — Vol. 124. — P. 159–167.
18. Best L., Yates A.P., Reynolds G.P. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic β -cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol // *J. Psychopharm.* — 2005. — Vol. 19. — P. 597–601.
19. Bobes J., Arango C., Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr. Res.*— 2007.—Vol. 90. — P.162–173.
20. Bogetto F., Bellino S., Vascetto P. et al. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial // *Psychiatry Res.* — 2000. — Vol. 96. — P. 91–98.
21. Braceland F.J., Meduna L.J., Vaichulis J.A. Delayed action of insulin in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. — 1945. — Vol. 102. — P. 108–110.
22. Brecher M., Rak I.W., Westhead E.K. et al. The long-term effect of quetiapine («Seroquel») monotherapy on weight in patients with schizophrenia // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 4. — P. 287–292.
23. Bullo-Bonet M., Garcia-Lorda P., Lopez-Soriano F.J. et al. Tumor necrosis factor, a key role in obesity? // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 451. — P. 215–219.
24. Bustillo J.R., Buchanan R.W., Irish D. et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study // *Am. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 153. — P. 817–819.
25. Caro J., Ward A., Levinton C. et al. The risk of developing diabetes in users of atypical antipsychotics. Presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. — San Juan, Puerto Rico, 2000, December 10–14.
26. Casey D.E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118, Suppl. 2. — S.15–22.
27. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacology*. — 2003. — Vol. 166. — P. 391–399.
28. 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.
29. Cohen S., Glazewski R., Khan S. et al. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62. — P. 114–116.
30. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing Coronary Heart Disease Risk in Chronic Schizophrenia: High Prevalence of the Metabolic Syndrome // *Canadian Journal of Psychiatry*.—2004.—Vol. 49.— P753–760.
31. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 5, Suppl. 1. — S. 185.
32. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial / Ziprasidone Study Group // *Neuropsychopharmacology*. — 1999. — Vol. 20. — P. 491–505.
33. Daniel D.G., Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective // *J. Clin. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 64, Suppl. 19. — P. 40–49.
34. De Hert M., van Winkel R., van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // *Clin. Prac. Epidemiol. Ment. Health*. — 2006. — Vol. 2. — P. 14–18.
35. 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.
36. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1999. — Vol. 187. — P. 496–502.
37. Durano-Arvizu R.A., McGee D.L., Cooper R.S. et al. Mortality

and optimal body mass index in a sample of the US population // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147. – P. 739–749.

38. Eaton W.W., Mortensen P.B., Herman H. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia, pt. 1: risk for rehospitalization // *Schizophr. Bull.* – 1992. – Vol. 18. – P. 217–228.

39. Emsley R.A. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study / Risperidone Working Group // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 721–729.

40. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.

41. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 21. – P. 20–24.

42. Gianfrancesco F.D., Grogg A.L., Mahmoud R.A. et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 920–930.

43. Gomez J.C., Sacristan J.A., Hernandez J. et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study) // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 335–343.

44. Gupta S., Droney T., Al Samarrai S. et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 273–275.

45. Hagg S., Joellson L., Mjorndal T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated conventional depot neuroleptic medications // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59. – P. 294–299.

46. Heiskanen T., Niskanen L., Lytikainen R. et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 575–579.

47. 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.

48. 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.

49. Hong C.J., Lin C.H., Yu Y.W. et al. Genetic variants of the serotonin system and weight gain during clozapine treatment // *Pharmacogenetics.* – 2001. – Vol. 11. – P. 265–268.

50. Howes O.D., Bhatnagar A., Gaughran F.P. et al. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 361–363.

51. 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.

52. 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.

53. Hummer M., Kemmler G., Kurz M. et al. Weight gain induced by clozapine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 437–440.

54. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus world-wide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, Available from: URL http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed November 2005).

55. Jin H., Meyer J.M., Jeste D.V. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 14. – P. 59–64.

56. Johnson D.A., Breen M. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1979. – Vol. 59. – P. 525–528.

57. Jones A.M., Rak I.W., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with quetiapine // *New Research Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 18, 2000, Chicago, Ill. Abstract NR 712.* – P. 250–253.

58. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.

59. Keck P.Jr., Buffenstein A., Ferguson J. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial // *Psychopharmacology.* – 1998. – Vol. 140. – P. 173–184.

60. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 92–100.

61. Klett C., Caffey E. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives // *J. Neuropsychiatry.* – 1960. – Vol. 2. – P. 102–108.

62. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22. – P. 841–852.

63. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the

risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1021–1026.

64. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1021–1026.

65. Lambert J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 689–690.

66. Leadbetter R., Shutty M., Pavalonis D. et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 68–72.

67. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.

68. Lindenmayer J.P., Nathan A.-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 30–38.

69. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.

70. Marinow A. Pathophysiological mechanism of the blood sugar discordances in insulin treatment of schizophrenia // *Bull. NINP.* – 1967. – Vol. 2. – P. 96–103.

71. 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.

72. Meduna L.J., Gerty F.J., Urse V.G. Biochemical disturbances in mental disorders // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1942. – P. 38–52.

73. Meguid M.M., Fetisov S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake // *Nutrition.* – 2000. – Vol. 16. – P. 843–857.

74. Melkersson K.I., Hulting A.L., Brismar K.E. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenic or related psychoses // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 742–749.

75. Melkersson K.I., Hilding A. et al. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 327–332.

76. 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.

77. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycemia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 63–73.

78. Mc Evoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 19–32.

79. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 23–29.

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. Mukherjee S., Decina P., Bocota V. et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients // *Compreh. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 37. – P. 68–73.

82. Newcomes J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 51, N 8. – P. 480–491.

83. Newcomes J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 337–345.

84. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.

85. 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. 121–126.

86. 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.

87. Pollmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks // *J. Psychiatr. Res.* – 2000. – Vol. 34. – P. 369–382.

88. 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.

89. Reynolds G.P., 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.

90. Sernyak M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D. et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 561–566.

91. 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.
92. Tabata H., Kikuoka M., Kikuoka H. et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients // *J. Med. Assoc. Thai.* – 1987. – Vol. 70, Suppl. 2. – P. 90–93.
93. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. Psychiatry.* – 1968. – Vol. 124. – P. 978–982.
94. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – P. 841–849.
95. Umbricht D.S., Pollack S., Kane J.M. Clozapine and weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55, Suppl. B. – P. 157–160.
96. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophr. Res.* – 2004. – N 66. – P. 51–57.
97. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophr. Res.* – 2004. – N 66. – P. 51–57.
98. Willett W.C., Dietz W.H., Colditz G.A. Guidelines for healthy weight // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 314. – P. 427–434.
99. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar A.J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 358–363.
100. Wirshing D.A. Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, Suppl. 18. – P. 13–26.
101. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists // *Life Sci.* – 1991. – Vol. 49. – P. 101–109.
102. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Recent advances in basic obesity research // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1504–1506.
103. 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.

Поступила в редакцию 3.09.2010