

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ



© А.В. Балашова*, Д.В. Мамлеева, Л.В. Мачехина, Е.Н. Дудинская

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Антипсихотические препараты (АП) являются основой лечения многих психических заболеваний, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, неврологические заболевания, сопровождающиеся бредом и галлюцинациями, и даже депрессию с выраженными психотическими симптомами. Метаболические нарушения, такие как прибавка массы тела, нарушения углеводного и липидного обменов, относятся к одним из наиболее частых побочных эффектов антипсихотической терапии. Ввиду исходно более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с психиатрической нозологией развитие метаболических побочных эффектов на фоне основной терапии представляет собой серьезную клиническую проблему, требующую решения. Кроме того, увеличение массы тела, ассоциированное с приемом АП, нередко приводит к дистрессу и отказу от основной терапии, что, в свою очередь, становится причиной рецидивов и повторных госпитализаций.

Среди возможных опций рассматриваются: изменение образа жизни, коррекция подобранного лечения, назначение дополнительных лекарственных средств и их комбинация. Модификация образа жизни относится к терапии первой линии и должна, когда это осуществимо, дополнять другие опции. В то же время пациентам, получающим АП, бывает крайне тяжело придерживаться рекомендаций, касающихся питания и режима физической активности. Замена АП на препарат, в меньшей степени влияющий на метаболический профиль, не всегда осуществима и эффективна в достаточной степени. Среди препаратов, назначаемых при увеличении массы тела, ассоциированном с приемом АП, метформин представляется наиболее хорошо изученным, безопасным и эффективным средством. В качестве альтернативных фармакологических вмешательств упоминаются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и тиазолидиндионы, однако клинические данные об их эффективности и безопасности в данной когорте пациентов крайне ограничены. Дислипидемия на фоне приема АП может развиваться как самостоятельный побочный эффект даже без увеличения массы тела; наиболее эффективный способ лечения, как и в общей популяции, — назначение статинов. Однако при совместном назначении статинов и АП существенно повышается риск нежелательных реакций, таких как миалгии, миопатии, повышение активности креатинкиназы, что обусловлено конкуренцией препаратов за систему цитохромов.

В проблеме метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии остается множество открытых вопросов, заслуживающих дальнейшего изучения: какие шкалы использовать для стратификации сердечно-сосудистого риска и решения вопроса о назначении гиполипидемической терапии у пациентов, получающих АП; возможно ли профилактическое назначение метформина для предотвращения увеличения массы тела, и если да, то как выбрать пациентов, которым такая терапия может быть показана; наконец, необходимы клинические исследования для оценки эффективности и безопасности других классов сахароснижающих и гиполипидемических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотические препараты; метаболические нарушения; увеличение массы тела; дислипидемия; метформин; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; гиполипидемическая терапия.

METABOLIC ADVERSE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS: THE STATE OF THE PROBLEM AND MANAGEMENT OPTIONS

© Anastasia V. Balashova*, Diana V. Mamleeva, Liubov V. Machekhina, Ekaterina N. Dudinskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Antipsychotic drugs are widely used for many psychiatric disorders, such as schizophrenia, bipolar affective disorder, delusions and hallucinations due to neurological disorders, depression with severe psychotic symptoms. Metabolic disorders including weight gain, dyslipidemia and hyperglycemia are one of the most common side effects of antipsychotic therapy. Psychiatric patients have higher risk of cardiovascular disease, so that the development of metabolic side effects is an important clinical problem that should be solved. Antipsychotic-induced weight gain may cause distress that leads to antipsychotics withdraw and repeated hospitalizations.

Lifestyle changes, correction of the antipsychotic treatment, additional medications and their combination are the possible solutions of antipsychotic metabolic side effects. Lifestyle modification is a first-line therapy that should complement other options, when it is feasible. At the same time, it can be extremely difficult for patients receiving antipsychotic to adhere dietary and physical activity recommendations. Replacing an antipsychotic with a milder drug is not always possible and may not be enough effective. Metformin seems to be the most well-studied, safe and effective agent that is prescribed to deal with antipsychotic-induced weight gain and associated metabolic disorders. Glucagon-like peptide type 1 receptor agonists and

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



thiazolidinediones are mentioned as alternative medications, but clinical data on their efficacy and safety in this patient group are extremely limited. Dyslipidemia can develop as an independent antipsychotic side effect even without an increase in body weight. The most effective treatment, as in the general population, is statin therapy. However, the joint appointment of statins and antipsychotic significantly increases the risk of adverse reactions, such as myalgia, myopathy, increased creatine kinase levels, due to the competition of drugs for the cytochrome system.

It is still unknown what scales should be used for cardiovascular risk stratification in patients taking antipsychotic and whether it is possible to use metformin to prevent antipsychotic-induced weight gain, and if so, how to select patients for whom such therapy can be indicated. Finally, more clinical trials are needed to evaluate the efficacy and safety of other classes of hypoglycemic and lipid-lowering drugs in patients on antipsychotics.

KEYWORDS: antipsychotics; antipsychotic-induced weight gain; dyslipidemia; metformin; glucagon-like peptide type 1 receptor agonists; lipid-lowering therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Первым антипсихотическим препаратом (АП) считается хлорпромазин, который был применен в психиатрической практике в 1950–1952 гг. [1]. Данное открытие можно считать революционным для мировой психофармакологии, так как появилась возможность лечения многих психических заболеваний как в стационарных условиях, так и амбулаторно. За более чем полувековую историю этот класс препаратов значительно расширился, разделился на два поколения, а также продемонстрировал ряд побочных эффектов, в том числе метаболических, которые ставят перед практической медициной новые вопросы, которые достаточно широко освещены в зарубежной литературе. Среди русскоязычных источников нам удалось найти единственный обзор давностью не более 5 лет [2], в котором достаточно подробно освещены механизмы развития метаболических осложнений, и, несмотря на то что вопрос возможности их коррекции активно изучается российскими учеными, результаты их работ представлены преимущественно публикациями по результатам исследований. Накопленные за последние годы данные требуют обобщения для удобства ознакомления с ними практикующими врачами, что обуславливает актуальность данной обзорной статьи.

АП являются основой лечения многих психических заболеваний, которыми, по статистике ВОЗ, страдает каждый восьмой человек в мире, а в РФ, по данным на 2021 г., — 3,8 млн человек. Данный класс препаратов используется как для лечения симптомов острого психоза, так и для поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов в долгосрочной перспективе [3]; некоторые пациенты получают эти препараты годами.

АП широко применяются при таких состояниях, как шизофрения (24 млн человек в мире по данным ВОЗ), шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, бредовое расстройство, синдром Туретта, послеродовой психоз [4, 5]. Реже АП используются в качестве дополнительного препарата для лечения депрессии с выраженными психотическими симптомами [4, 6, 7]. В редких случаях АП могут применяться для купирования бреда и галлюцинаций в рамках основного неврологического заболевания (цереброваскулярных нарушений, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, эпилепсии и др.), когда основное лечение не привело к улучшению возникшей психической симптоматики у пациента [4]. Кроме того, эти препараты назначаются off-label лицам с пограничным расстройством личности, обсессивно-компульсивным расстройством, нервной

анорексией, бессонницей и деменцией, включая болезнь Альцгеймера [8].

Выделяют два основных класса АП: I поколения (АПП, они же «типичные», или «классические», антипсихотики) и II поколения (АВП, они же «атипичные» антипсихотики). Также существует химическая классификация АП, практическое применение которой, однако, ограничено: клинические эффекты одной или близких групп значительно различаются. АПП включают в себя алифатические (хлорпромазин), пиперазиновые (флуфеназин, трифлуоперазин) и пиперидиновые (тиоридазин) производные фенотиазина, производные тиоксантена (хлорпротиксен, флупентиксол) и производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол). В 1990-х гг. появился первый атипичный АП клозапин [3, 9]. На сегодняшний день атипичные АП включают производные дибензодиазепина (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин), бициклические производные (рисперидон и его активный метаболит палиперидон), замещенные бензамиды (сульпирид, амисульприд) и производные пиперазина (зипрасидон).

С точки зрения развития побочных эффектов отдельного внимания заслуживают нейрхимические классификации, в которых нейролептики разделяются на группы на основании соотношения их аффинитета к различным типам рецепторов [10]. Все АП обладают антагонизмом к D₂-дофаминовым рецепторам, благодаря чему и развивается основное терапевтическое действие: уменьшение продуктивной симптоматики психических заболеваний. Практически все АП являются антагонистами α1-адренорецепторов. У многих АП, в первую очередь II поколения, наблюдается тропность к серотониновым (5-HT) рецепторам, что потенциально объясняет их эффективность в отношении замедления развития негативной симптоматики. Антагонизмом к 5HT_{2A}-рецепторам обладают рисперидон, палиперидон, перфеназин, оланзапин, флуфеназин, кветиапин, клозапин, зипрасидон, хлорпромазин, хлорпротиксен. Тропность к 5HT_{2C}-рецепторам отмечена у рисперидона, палиперидона, сертиндола, оланзапина, хлорпромазина, кветиапина, клозапина. Кроме того, некоторые представители АВП обладают тропностью к другим рецепторам центральной нервной системы (ЦНС): гистаминовым H₁, α2-адренергическим, холинергическим, GABA-ергическим, глутаминовым и каннабиноидным рецепторам [9, 11]. Отдельно стоит выделить сульпирид и амисульприд, которые обладают парциальным агонизмом к D2-дофаминовым рецепторам.

В последние годы выделяют АП III поколения, которые по своему механизму являются частичными агонистами дофаминовых рецепторов. III поколение представлено

следующими препаратами: арипипразолом, карипразинном, брекспипразолом [12, 13]. Механизм действия арипипразола связывают с D2-парциальным агонизмом. Карипразин обладает уникальным рецепторным профилем: частичный агонист D2-рецепторов, в этом отношении близок к арипипразолу, однако имеет максимальное сродство к D₃-рецепторам, а также служит частичным агонистом серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов, антагонистом 5HT_{2B}- и 5HT_{2A}-рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов [12]. Брекспипразол является частичным агонистом рецепторов серотонина 5-гидрокситриптамина 1A и дофамина D2 и антагонистом серотонина 5-гидрокситриптамина 2A [13].

Среди побочных эффектов АП упоминаются: экстрапирамидные расстройства, седация, судорожный синдром, удлинение интервала Q–T, ортостатическая гипотензия, нейтропения/агранулоцитоз, гиперпролактинемия и метаболические нарушения [14].

Метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии

С одной стороны, появление АВП позволило расширить терапевтические возможности больных шизофренией и снизить риск развития экстрапирамидных побочных эффектов. С другой — представления об их абсолютном превосходстве над АПП не получили научного подтверждения. Считается, что разница в эффективности между отдельными АП небольшая, в то время как основные различия между классами кроются в профиле побочных эффектов [15]. Метаболические побочные эффекты, такие как прибавка массы тела, нарушения углеводного и липидного обменов, характерны в большей степени для атипичных АП. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у людей с тяжелыми психическими заболеваниями (люди, страдающие шизофренией, живут в среднем на 25 лет меньше, чем общая популяция) [16], поэтому развитие метаболических нарушений как дополнитель-

ного фактора риска для них крайне нежелательно. Далее мы подробнее рассмотрим основные метаболические побочные эффекты АПП.

Увеличение массы тела

У пациентов с шизофренией и биполярным расстройством в 2,8–3,5 раза чаще, чем в общей популяции, встречается избыточная масса тела и в 1,2–1,5 раза — ожирение (в т.ч. висцеральное) [17]. По данным метаанализа, в который вошли 77 исследований с общим количеством участников более 25 тыс., практически у половины (49,4%) пациентов с шизофренией имеется избыточная масса тела [18].

Увеличение массы тела, ассоциированное с приемом АП (antipsychotic-induced weight gain, AIWG), — распространенный, но, к сожалению, часто игнорируемый побочный эффект при лечении АП обоих поколений. До 80% пациентов в течение года с момента назначения АП отмечают клинически значимую прибавку массы тела на 7% и более. Предполагается, что у AIWG есть плато, но сроки его наступления на сегодняшний день не определены, т.е. у некоторых пациентов, получающих препараты десятилетиями, можно ожидать увеличение массы тела на протяжении нескольких лет терапии [19]. Так, в российском исследовании масса тела у длительно болеющих (5 лет и более) пациенток была значимо выше, чем у недавно заболевших (менее 5 лет) [20].

По ряду причин для данной категории пациентов AIWG следует расценивать как крайне нежелательный побочный эффект. AIWG способствует развитию метаболических нарушений (дислипидемии и нарушениям углеводного обмена), которые, в свою очередь, повышают сердечно-сосудистые риски [21]. В механизме возникновения AIWG играют роль усиление аппетита, изменение пищевых пристрастий в пользу более калорийной пищи, снижение чувствительности к инсулину, подавление липолиза, снижение физической активности, ятрогенная гиперпролактинемия (ГП) (рис. 1) [22].



Рисунок 1. Механизмы развития метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии.

Figure 1. Mechanisms of antipsychotics metabolic side effects.

Таблица 1. Спектр побочных метаболических эффектов антипсихотических препаратов (адаптировано из [12])

Table 1. Adverse metabolic effects of antipsychotic drugs (adapted from [12])

Препарат	Увеличение массы тела	Сахарный диабет	Дислипидемия	Гиперпролактинемия
Амисульприд	0/+	0/+	+	+++
Арипипразол	0/+	0/+	0/+	0
Хлорпромазин	+++	+++	+++	+
Клозапин	+++	+++	++	+
Галоперидол	+	0/+	0/+	++
Лурасидон	0/+	0/+	0/+	+
Оланзапин	+++	+++	+++	+
Палиперидон	++	+	+	+++
Перфеназин	++	+	+	++
Кветиапин	++	++	++	0
Рisperидон	++	+	+	+++
Сертиндол	++	+	+	+
Зипразидон	0/+	0/+	0/+	+

Хотя многое в механизме формирования AIWG остается неясным, считается, что ключевую роль играет тропность отдельных АП к серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам [23, 24], что объясняет различия в рисках развития метаболических нарушений между отдельными представителями АП (табл. 1): наиболее часто к AIWG приводит прием клозапина и оланзапина [18]. Предполагается, что клозапин и оланзапин способны оказывать прямое действие на нейроны гипоталамуса, содержащие нейропептид Y, который влияет на уровень лептина в контроле пищевого поведения [23]. Наиболее нейтральным эффектом в отношении массы тела обладают арипипразол, лурасидон, зипразидон и кветиапин [21, 23].

Среди факторов, потенциально ассоциированных с AIWG, упоминаются женский пол, исходно более низкий индекс массы тела, молодой возраст, назначение терапии по поводу первого психотического эпизода, хороший ответ на терапию с точки зрения основной симптоматики [8]. Кроме того, не исключается наличие генетических (полиморфизм генов меланокортинового рецептора типа 4 (*MC4R*), рецептора серотонина типа 2C (*5HT2C*) и 2A (*5-HT(2A)*)), лептина (*LEP*), нейропептида Y (*NPY*) и каннабиноидного рецептора типа 1 (*CNR1*), мускаринового (*M3*) и адренергических рецепторов) и фармакокинетических факторов (полиморфизмы генов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*), объясняющих межиндивидуальную вариабельность в отношении риска развития метаболических побочных эффектов [23].

Не менее важной проблемой для пациентов может стать дистресс, который развивается на фоне увеличения массы тела, т.к. он может приводить к снижению приверженности к антипсихотической терапии. Увеличение массы тела — одна из самых частых причин отказа от терапии, который, в свою очередь, может приводить к рецидиву психического заболевания, повторным госпитализациям и ухудшению долгосрочного прогноза.

Дислипидемия

В исследованиях было показано, что у пациентов с шизофренией отмечается генетическая предрасположенность к дислипидемии [25]. При этом нарушение липидного обмена следует рассматривать не только как следствие увеличения массы тела, но и как самостоятельный неблагоприятный эффект антипсихотической терапии [8, 17]. Дислипидемия может быть следствием избыточного употребления пищи, богатой жирами, на фоне изменения вкусовых предпочтений. Кроме того, АП индуцируют резистентность к инсулину с последующим увеличением синтеза жирных кислот и триглицеридов в печени и влияют на биосинтез холестерина и его отдельных фракций [25].

От 25 до 69% людей с шизофренией и от 23 до 38% людей с биполярным аффективным расстройством имеют некоторую степень дислипидемии [26]. Среди АП наиболее часто повышение уровня холестерина (за счет уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) характерно для оланзапина, клозапина и кветиапина. А вот применение арипипразола, рisperидона и зипрасидона ассоциировано с наименьшим риском неблагоприятного воздействия на показатели липидного спектра [17, 27, 28].

Нарушения углеводного обмена

Большой метаанализ, включавший данные о 438 тыс. человек с тяжелыми психическими заболеваниями, показал, что распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) увеличивалась с 2,9% до начала лечения до 11,3% на фоне терапии [29]. Как и дислипидемия, нарушения углеводного обмена на фоне терапии АП могут развиваться независимо от прибавки массы тела. На примере оланзапина было показано, что АП могут усиливать глюконеогенез в печени за счет активации гипоталамической АМФ-активируемой протеинкиназы, повышать уровень глюкагона и лептина, подавлять высвобождение инсулина из β-клеток, снижать уровень адипонектина и тем самым индуцировать инсулинорезистентность [3, 25, 30].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что клозапин и оланзапин с наибольшей вероятностью вызывают предиабетические нарушения углеводного обмена, СД2 и метаболический синдром по сравнению с другими АВП, такими как рисперидон и кветиапин. В меньшей степени нарушения углеводного обмена вызывают амисульприд, арипипразол и zipрасидон [31].

Гиперпролактинемия

ГП — одно из наиболее часто встречающихся осложнений приема как АПП, так и АВП. Частота ГП у пациентов, получающих АП, значительно различается, по данным разных источников, но может достигать 40–70% (чаще развивается у женщин) [32, 33]. Механизм возникновения ГП заключается в блокаде D2-рецепторов мембраны лактотрофов в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса [34]. Чаще всего ГП развивается на фоне приема следующих АП: амисульприд, сульпирид, рисперидон, галоперидол [35, 36]. Несмотря на то что ГП относится к эндокринным, а не метаболическим осложнениям, она может стать первопричиной ряда метаболических изменений. Для ГП характерно развитие смешанной дислипидемии (повышение уровней триглицеридов, ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности) [37]. Кроме того, у пациентов с ГП описано изменение пищевого поведения, которое может приводить к увеличению массы тела; также не исключается и прямое влияние пролактина на жировую ткань (усиление дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, замещение бурой жировой ткани белой) [38, 39]. В ряде случаев ГП может приводить к гиперпролактинемическому гипогонадизму (дефициту эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин), что, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения и повышает сердечно-сосудистые риски [40].

Пути коррекции побочных эффектов

Учитывая масштаб и серьезность проблемы, логично встает вопрос об оптимальной тактике, позволяющей скорректировать AIWG и другие метаболические эффекты антипсихотической терапии. Среди возможных решений рассматриваются коррекция подобранного лечения, изменения образа жизни и назначение дополнительных лекарственных средств (рис. 2).

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни для людей с метаболическими нарушениями, ориентированная на коррекцию рациона питания и увеличение физической активности, — неотъемлемый компонент корректирующей терапии, который может выступать и как самостоятельное вмешательство, и как дополнение к медикаментозному вмешательству [3].

В небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 200 взрослых пациентов, получающих терапию АП и имеющих избыточную массу тела, специально разработанная программа для изменения образа жизни пациентов с психическими расстройствами, подразумевающая еженедельные групповые занятия в течение года, показала свою эффективность в отношении снижения массы тела и уровня глюкозы плазмы натощак. Снижение массы тела в группе вмешательства было на 4,4 кг больше, чем в контрольной группе к 6 мес, и на 2,6 кг больше к 12 мес. Снижения массы тела $\geq 5\%$ от первоначальной смогли достичь 40% участников из группы вмешательства. Через 12 мес в основной группе шансы иметь нормальные значения глюкозы натощак были в 2,39 раза выше, чем в контрольной [41].

Основным преимуществом модификации образа жизни по сравнению с другими вмешательствами можно считать его безопасность. С другой стороны, нужно



Рисунок 2. Подходы к коррекции метаболических нарушений, развившихся на фоне антипсихотической терапии.

Figure 2. Approaches to antipsychotics metabolic side effects correction Disorders Developed on the Background of Antipsychotic Therapy.

понимать, что пациентам с психиатрическими заболеваниями бывает крайне тяжело придерживаться рекомендаций по ограничению калорийности и соблюдению режима физической активности. Существенные вмешательства в образ жизни могут быть наименее эффективными у людей с шизофренией по сравнению с другими тяжелыми психическими заболеваниями [3]. Для некоторых из них требуется индивидуальная адаптация этих рекомендаций в связи с наличием определенных симптомов или когнитивных нарушений [42]. Но даже если пациентам удастся соблюдать рекомендации, это не всегда позволяет вернуться к исходной массе тела или достичь регресса метаболических изменений.

Коррекция антипсихотической терапии

Клиническим решениям по коррекции антипсихотической терапии должен предшествовать детальный анализ соотношения риска и пользы, а решение о возможности замены АП должен принимать врач-психиатр.

Исследования показали, что переход от антипсихотика с относительно высоким риском AIWG и дислипидемии на более нейтральный в отношении метаболических осложнений препарат может приводить к снижению массы тела и улучшению липидного профиля у пациентов. Стоит оговориться, что далеко не всегда замена препарата сопровождается ожидаемым эффектом, особенно в отношении массы тела [17, 43, 44]. При возникновении необходимости замены препарата рекомендуется использовать метод перекрестного титрования в качестве наиболее безопасного подхода: постепенное уменьшение дозы одного АП с добавлением другого и последующим увеличением его дозы. При снижении дозы АП необходим постоянный мониторинг состояния пациента из-за возможного развития обострения психического заболевания. Резкого прекращения приема антипсихотического препарата ради нивелирования метаболических эффектов следует избегать [43].

В то же время препараты с наиболее выраженным эффектом в отношении массы тела (клозапин, оланзапин) используются у пациентов с наиболее резистентным течением психического заболевания, следовательно, возможность произвести замену лекарственного средства отсутствует [45].

Метформин

Метформин — сахароснижающий препарат, единственный представитель класса бигуанидов, который имеет два механизма действия: подавление глюконеогенеза в печени и снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани [46]. Несмотря на то что в общей популяции метформин не рассматривается как препарат выбора для коррекции избытка массы тела и назначается только в случае подтверждения нарушений углеводного обмена, именно ему посвящены большинство исследований по медикаментозной коррекции AIWG и даже отдельные работы по коррекции дислипидемии. Один из важных аспектов, определяющих ценность метформина в лечении пациентов, получающих АП, — отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450 и, следовательно, минимальные фармакокинетические лекарственные взаимодействия.

По данным метаанализа (12 исследований; 743 пациента с AIWG, получавших метформин или плацебо), метформин показал свою эффективность в отношении снижения массы тела (в среднем снижение массы тела составило 3,27 кг ($p < 0,001$; 95% ДИ от $-4,66$ до $-1,89$)) и инсулинорезистентности. Правда, серьезными ограничениями метаанализа были гетерогенность пациентов и короткий период наблюдения (в среднем 12 нед) [47]. В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивалось влияние небольших доз метформина у пациентов с AIWG, получающих клозапин. 55 человек были рандомизированы на группы: плацебо ($n=18$), метформин 500 мг/сут ($n=18$), метформин 1 000 мг/сут ($n=19$). Снижение массы тела через 12 нед в группе получавших метформин 1000 мг/сут было расценено как статистически значимое ($p=0,03$), но было значительно меньше, чем по результатам метаанализа — 0,97 кг [48]. В небольшом открытом проспективном рандомизированном исследовании, выполненном на базе «Научного центра психического здоровья» ($n=92$, период наблюдения — 6 мес), применение метформина у женщин с AIWG позволило стабилизировать или даже уменьшить массу тела в 80% случаев. У 44% исследуемых уменьшение массы тела составило 5% и более от исходной величины. Медиана эффективной дозы метформина равнялась 2000 [1000; 2000] мг в сутки; у 14 (29%) из 49 пациенток, у которых удалось добиться снижения или стабилизации массы тела, эффект был достигнут при приеме метформина в дозе 1000 мг в сутки, у 28 (57%) из 49 — 2000 мг в сутки, у 7 (14%) из 49 — 3000 мг в сутки [28].

Тем не менее до этого года не было четких рекомендаций, в которых бы рассматривалась возможность применения метформина у пациентов с AIWG в широкой клинической практике. В связи с чем группа ирландских и британских авторов взяла на себя задачу ответить на ключевые вопросы, касающиеся возможности такой терапии, и представила следующее заключение, выполненное в соответствии с системой классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE [49]. Данные рекомендации распространяются только на пациентов в возрасте 18–65 лет.

Согласно данным рекомендациям, использование метформина при лечении AIWG может применяться как часть стратегии раннего вмешательства или для лечения уже установившейся прибавки массы тела вне зависимости от того, какой АП принимает пациент. Раннее вмешательство подразумевает назначение терапии после увеличения исходной массы тела на $\geq 7\%$ в течение 1 мес лечения АП и рассматривается как наиболее предпочтительная тактика.

Авторы рекомендуют предлагать немедикаментозные вмешательства до приема метформина, если они являются уместными и приемлемыми для пациента. В тех случаях, когда модификация образа жизни неприемлема или неуместна для пациента, рекомендуется использовать метформин в качестве альтернативного вмешательства первой линии. В случаях, когда немедикаментозные вмешательства кажутся неэффективными, также рекомендуется рассматривать метформин в качестве альтернативы. Следует отметить, что имеющиеся данные подтверждают более высокую эффективность метформина в отношении

AIWG при более раннем начале лечения, что важно учитывать при определении сроков для оценки эффективности немедикаментозных вмешательств.

Рекомендации по началу и титровании дозы сходны с таковыми при назначении метформина по поводу СД в общей популяции. Перед началом лечения необходимо оценить исходную функцию почек. Начинать прием метформина рекомендуется с дозы 500 мг два раза в день во время еды, затем дозу следует увеличивать с шагом 500 мг каждые 1–2 нед. В качестве целевой дозы метформина авторы рекомендуют 2000 мг/сут, оговариваясь, что целевая доза должна учитывать индивидуальную переносимость и доказательства эффективности вмешательства.

Цели лечения должны устанавливаться в индивидуальном порядке и согласовываться с пациентом. Если метформин используется как часть стратегии раннего вмешательства, целью лечения следует рассматривать наступление плато AIWG. На фоне терапии можно ожидать регресса массы тела до значений, которые были у пациента на момент начала приема АП. В тех случаях, когда метформин используется для снижения массы тела у пациентов с установленным AIWG, целью лечения является потеря массы тела $\geq 5\%$ в течение 6 мес терапии. Если цели лечения достигнуты через 6 мес, рекомендуется продолжать прием метформина. Если установленные цели лечения не были достигнуты через 6 мес терапии метформином, рекомендуется пересмотреть лечение, убедиться в том, что пациент соблюдает предписание, по возможности увеличить дозу препарата до оптимальной — 2000 мг/сут. Если лечение было максимально оптимизировано, но цели лечения не достигнуты — лечение следует прекратить, как и в случае если пациент нарушает.

Врачам-клиницистам следует регулярно оценивать приверженность и переносимость пациентами как АП, так и метформина. Побочные эффекты метформина со стороны желудочно-кишечного тракта зависят от дозы и могут быть устранены за счет снижения дозы и/или более медленного титрования дозы. Риск лактат-ацидоза на фоне приема метформина крайне мал, однако с целью минимизации рисков следует отказаться от применения метформина в определенных группах пациентов, в том числе у лиц, злоупотребляющих алкоголем, или у тех, кто принимает лекарственные средства, с потенцирующим эффектом в отношении лактат-ацидоза. На фоне терапии следует ежегодно контролировать функцию почек: метформин противопоказан пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации $rСКФ < 30$ мл/мин, если на фоне лечения $rСКФ$ снижается < 60 мл/мин, следует скорректировать дозу препарата. У лиц с повышенным риском почечной недостаточности (в пожилом возрасте или при наличии хронических заболеваний почек) функцию почек следует измерять каждые 3–6 мес. Также рекомендуется периодически проводить мониторинг уровня витамина B_{12} , особенно при наличии признаков мегалобластной анемии.

Интересно, что по результатам метаанализа 12 исследований с участием 1215 пациентов с шизофренией (592 в группе метформина и 623 в группе плацебо), метформин значительно превосходил плацебо в отношении снижения общего уровня холестерина и триглицери-

дов, но не ЛПНП [50]. Тем не менее вопрос о возможности и рациональности назначения метформина пациентам с дислипидемией без AIWG и нарушений углеводного обмена остается открытым.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы — еще один класс сахароснижающих препаратов, относящийся к инсулиносенситайзерам, т.е. повышающих чувствительность тканей к инсулину. На первый взгляд, применение тиазолидиндионов выглядят заманчивой опцией, ведь инсулинорезистентность — один из ключевых патогенетических звеньев в развитии метаболических последствий антипсихотической терапии. Однако в литературе описаны единичные работы, посвященные оценке эффективности тиазолидиндионов в данном контексте. На животных моделях росиглитазон показал умеренную эффективность по коррекции нарушений углеводного обмена, вызванных оланзапином [51]. В единственном рандомизированном клиническом исследовании, которое нам удалось найти, пиоглитазон улучшал показатели углеводного и липидного обменов, не влияя на массу тела, у пациентов, получавших АП для лечения шизофрении. Правда, важно оговориться, что такой эффект был отмечен только у участников из США, в то время как у пациентов из Китая пиоглитазон не показал преимуществ в отношении метаболических параметров по сравнению с плацебо [52].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — это инкретин, синтезируемый в слизистой оболочке кишечника после приема пищи. В поджелудочной железе ГПП-1 играет важную роль в метаболизме глюкозы, стимулируя секрецию инсулина и ингибируя секрецию глюкагона; этот эффект является глюкозозависимым. Помимо этого, ГПП-1 замедляет опорожнение желудка и подавляет аппетит и голод.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (АР ГПП-1) представляют собой относительно новый класс сахароснижающих препаратов, которые помимо непосредственного влияния на углеводный обмен способствуют снижению массы тела. АР ГПП-1 широко применяются как для лечения СД 2 типа, так и ожирения [46, 53]. Более того, этот класс препаратов имеет ряд плейотропных эффектов, среди которых нейропротекторное действие [54]. Влияние на ЦНС у пациентов с психиатрическими заболеваниями представляется, с одной стороны, заманчивым, с другой — вызывает ряд опасений. Диспепсия — наиболее часто возникающий побочный эффект АР ГПП-1; выраженная тошнота — одна из наиболее частых причин отказа от терапии. Большинство препаратов из класса подразумевают инъекционный способ введения, что может стать барьером для ряда пациентов.

К сожалению, данные в отношении эффективности и безопасности АР ГПП-1 у пациентов с метаболическими нарушениями в настоящее время весьма ограничены. Нам удалось найти единственный метаанализ, включавший три исследования ($n=164$): два по экзенатиду и одно по лираглутиду. После $16,2 \pm 4,0$ нед лечения снижение массы тела было на 3,7 кг больше в группе АР ГПП-1

по сравнению с контрольной ($p < 0,001$); число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat) для достижения целевого снижения массы тела $\geq 5\%$, составило 3,8 (95% ДИ 2,6–7,2). Наибольший эффект наблюдался у пациентов, получавших клозапин или оланзапин. Также на фоне терапии статистически значимо улучшились показатели глюкозы плазмы натощак, HbA_{1c} и ЛПНП. Пол, возраст, тяжесть психоза, возникновение тошноты и любых других нежелательных лекарственных реакций не влияли на результаты. Тошнота возникала более чем у половины участников (53,6% против 27,5% в контрольной группе, $p = 0,002$) [55].

Безусловно необходимо дальнейшее изучение возможности применения АР ГПП-1 у пациентов, получающих АП, особенно учитывая появление нового представителя в классе — семаглутида, обладающего наибольшим эффектом в отношении снижения массы тела в общей популяции и имеющего более удобные способы введения: одна инъекция в неделю или таблетированная форма для ежедневного применения.

Гиполипидемическая терапия

Как уже было сказано ранее, дислипидемия может быть независимым от увеличения массы тела побочным эффектом антипсихотической терапии. До 2/3 пациентов с шизофренией имеют нарушения липидного обмена, при этом, по зарубежным данным, более 90% из них не получают терапии [44]. По данным программы «Восстановление после первого эпизода шизофрении — раннее лечение» (RAISE-ETP), исходно более половины пациентов (56,5%) имели дислипидемию и только 0,5% получали лечение [26]. Это может быть связано с тем, что при ведении таких пациентов фокус внимания специалистов смещен на психическое, а не соматическое здоровье. Также в настоящее время неясно, какие шкалы использовать для стратификации СС-риска и для решения вопроса о назначении гиполипидемической терапии.

Наиболее эффективным лечением дислипидемии у пациентов, получающих АП, как и в общей популяции, считается назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [8], на фоне которого наблюдается значительное снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП [56]. Однако при совместном назначении статинов и АП существенно повышается риск нежелательных реакций, таких как миалгии, миопатии, повышения уровня креатинкиназы [57, 58], что обусловлено конкуренцией препаратов за систему цитохромов (CYP3A4, CYP2D6), которые участвуют в метаболизме обеих групп лекарственных средств. На метаболизм аторвастатина влияют галоперидол, кветиапин и рисперидон, симвастатин — кветиапин и рисперидон [57].

В наиболее крупном на сегодняшний день обзоре было рассмотрено 48 рандомизированных контролируемых исследований, включающих в общей сложности 3128 пациентов и изучающих 29 различных фармакологических вмешательств, авторы объединили исследования, в которых исследовались омега-3 жирные кислоты (4 работы, $n = 250$) и правастатин (1 исследование, $n = 49$) [44]. Несмотря на то что, на наш взгляд, такое объединение не вполне правомочно ввиду несопоставимости силы гиполипидемического эффекта (согласно данным крупных исследований, выполненных на общей попу-

ляции) [59], результаты все равно представляют интерес для рассмотрения, учитывая, что более 80% участников получали омега-3 жирные кислоты, которые представляются более безопасной, пусть и менее эффективной альтернативой статинам. По результатам вмешательство было связано со значительным снижением уровня общего холестерина по сравнению с плацебо, в то время как различий в уровнях триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и ЛПНП получено не было.

Безусловно, изучение возможности применения гиполипидемических препаратов заслуживает большего внимания, в частности, представляется крайне важной оценка безопасности и сердечно-сосудистых исходов в долгосрочной перспективе. Также необходимы исследования других классов гиполипидемических препаратов, например, эзетемиба, метаболизм которого не связан с системой цитохромов.

Коррекция гиперпролактинемии

Важно отметить, что бессимптомная ГП, обусловленная приемом АП, не требует вмешательства [60]. В качестве первой линии для коррекции ГП, индуцированной антипсихотической терапией, предлагается снизить дозу или при возможности отменить АП; заменить препарат на другой, в меньшей степени влияющий на уровень пролактина. В случаях, когда коррекция основной терапии не представляется возможной, в качестве альтернативного варианта рассматривается добавление к психотропной терапии арипипразола — атипичного антипсихотика, являющегося одновременно антагонистом и агонистом дофаминовых рецепторов. Брекспипразол и карипразин — новые препараты с частичным агонизмом к дофаминовым рецепторам, которые также могут снижать уровень пролактина; однако возможность их применения в качестве лечения ГП еще не изучалась [61]. Назначение агонистов дофамина, каберголина или бромокриптина считается достаточно эффективной опцией для коррекции гиперпролактинемии, но ввиду механизма действия этих препаратов может привести к ухудшению течения основного заболевания (спровоцировать развитие психоза) у ряда пациентов [61]. У пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, снижением минеральной плотности костной ткани рекомендовано рассмотреть возможность назначения заместительной гормональной терапии [60]. Также есть данные о том, что метформин может приводить к нормализации умеренно повышенного уровня пролактина [61].

Профилактика

Превентивные вмешательства для предотвращения и минимизации побочных метаболических эффектов антипсихотической терапии подразумевают [17, 62, 63]:

- оценку факторов риска до начала лечения (метаболический статус, наличие гипертензии и ССЗ; семейный анамнез по СД и ССЗ; наличие вредных привычек; характер питания и уровень физической активности);
- переоценку факторов риска и мониторинг метаболического статуса на всем протяжении лечения АП (контроль массы тела, окружности талии, артериального давления, глюкозы плазмы натощак, липидного профиля, по показаниям — пролактина);

- пациентам, сообщаящим о наличии вредных привычек (курение, злоупотребление алкогольными напитками), необходимо предлагать консультацию у специалиста для обсуждения наиболее комфортного отказа от них;
- пациенты, которым АП были назначены впервые, а также лица с исходно избыточной массой тела должны находиться под особенно тщательным наблюдением специалистов.

Правда, в отношении профилактики метаболических последствий антипсихотической терапии остается ряд открытых вопросов, в частности: возможно ли превентивное назначение метформина для профилактики AIWG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение массы тела и метаболические нарушения, ассоциированные с приемом АП, — серьезная клиническая проблема, требующая тесного междисциплинарного взаимодействия психиатра и специалиста, готового к наблюдению пациента с точки зрения соматического здоровья (эндокринолога, терапевта, кардиолога). Изменение образа жизни является наиболее безопасным, но, к сожалению, в ряде случаев недостаточно эффективным вмешательством, в связи с чем для коррекции метаболических последствий рассматри-

ваются коррекция основной антипсихотической терапии или назначение дополнительных лекарственных средств (метформина, АР ГПП-1 и гиполипидемических препаратов). Необходимо дальнейшее изучение эффективности этих и других классов препаратов, в т.ч. для профилактики метаболических нарушений в группах высокого риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Балашова А.В. — инициирование написания обзора, разработка концептуального плана обзора, участие в поиске литературных источников, написании и редактировании рукописи; Мамлеева Д.В. — участие в поиске литературных источников и написании отдельных разделов статьи; Мачехина Л.В. — участие в редактировании рукописи и написании отдельных разделов статьи; Дудинская Е.Н. — участие в редактировании рукописи, в рамках которого были внесены концептуальные изменения в структуру и содержание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, et al. Classics in chemical neuroscience: chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00258>
2. Евсегнеев Р.А. Метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. — 2020. — Т. 11. — №1. — С. 146-154. [Evsegneevev R. Metabolic side effects of antipsychotic therapy. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2020;11(1):146-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.11.1.014>
3. Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):96. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1220-8>
4. Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(3):270-280. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>
5. Roessner V, Eichele H, Stern JS, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-441. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>
6. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, et al. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):890-900. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811211013579>
7. Kruizinga J, Liemburg E, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD004044. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004044.pub5>
8. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-356. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
9. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9532. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
10. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2012. — №4. — С. 24-33. [Danilov DS. 60 let antipsikhoticheskim sredstvam (k voprosu ob ikh klassifikatsii). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;(4):24-33. (In Russ.)].
11. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Зачем нужна современная классификация антипсихотиков? // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — №29 — С. 1449. [Drobizhev MY, Ovchinnikov AA. Zachem nuzhna sovremennaya klassifikatsiya antipsikhotikov? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(29):1449. (In Russ.)].
12. Олейчик И.В., Шишкова Т.И., Баранов П.А., Никифорова И.Ю. Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы // *Психиатрия*. — 2022. — Т. 20. — №3 — С. 134-142. [Oleichik IV, Shishkovskaya TI, Baranov PA, Nikiforova IY. Features of clinical use of brexpiprazole, the new atypical antipsychotic of the third generation: experience and perspectives. *Psikhiatriya*. 2022;20(3):134-142. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>
13. Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы фармации*. — 2020. — Т. 2. — №4 — С. 82-89. [Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy formulas*. 2020;2(4):82-89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/phf55260>
14. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации по ведению и лечению пациентов с шизофренией (взрослые). — 2021. [Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu i lecheniyu patsientov s shizofreniei (vzroslye). 2021. (In Russ.)]
15. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
16. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust*. 2017;206(2):91-95. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.00650>
17. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, et al. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci*. 2018;11(2):114-126. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00741>

18. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114-126. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
19. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
20. Юнилайнен О.А., Олейчик И.В., Сизов С.В., и др. Эффективность метформина в терапии и профилактике избыточной массы тела и ожирения, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, у женщин: открытое рандомизированное проспективное плацебо-контролируемое исследование // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 198-209. [Yunilaynen OA, Oleichik IV, Sizov SV, et al. Efficacy of metformin for treatment and prevention of antipsychotic-induced overweight and obesity in women: an open-label, randomized, prospective placebo-controlled study. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):198-209. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>.
21. Barton BB, Segger F, Fischer K, et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(3):295-314. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713091>
22. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016;30(8):717-748. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
23. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межличностная вариабельность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2018. — Т. 28. — №1 — С. 90-100. [Kibitov AO, Mazo GE. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: individual variability and genetic risk. *Social and clinical psychiatry*. 2018;28(1):90-100. (In Russ.)].
24. Насырова Р.Ф., Толмачев М.Ю., Сычев Д.А., и др. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 30-41. [Nasyrova RF, Tolmachev MY, Sychev DA, et al. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacogenetic aspect. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):30-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-30-41>
25. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol*. 2019;(844):231-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.003>
26. DeHert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77. doi: <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
27. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004;70(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.014>
28. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):225-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
29. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166-174. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
30. Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, et al. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki*. 2018;29(1):64-73. doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2018.291.64>
31. Liao CH, Chang CS, Wei WC, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):110-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.007>
32. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(5):46-55. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088435>
33. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., и др. Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — №1. — С. 30-36. [Yunilainen OA, Starostina EG, Dzeranova LK, et al. Epidemiology, diagnostics and treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):30-36. (In Russ.)].
34. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(S4):56-62.
35. Юнилайнен О.А., Доровских И.В. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2013. — Т. 23. — №1 — С. 100-104. [Yunilaynen OA, Dorovskikh IV. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Social and clinical psychiatry*. 2013;23(1):100-104. (In Russ.)].
36. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. — 2017. — №2. — С.79-85. [Gorobets LN, Mazo GE. Neuroleptic hyperprolactinemia medicamentous correction. *V.M.Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2017;(2):79-85. (In Russ.)].
37. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):81. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00733-6>
38. Дзеранова Л.К., Мокрышева Н.Г., Бармина И.И., Гиниятуллина Е.Н. Метаболические эффекты пролактина // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008. — №3-4 — С. 29-33. [Dzeranova LK, Mokrysheva NG, Barmina II, Giniyatullina EN. Metabolicheskie jeffekty prolaktina. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ja*. 2008;(3-4):29-33. (In Russ.)].
39. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, et al. Severe hyperprolactinemia promotes brown adipose tissue whitening and aggravates high fat diet induced metabolic imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.883092>
40. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*. 2017;(45):25-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
41. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):71-81. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020173>
42. Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, et al. A Behavioral Weight-Loss Intervention in Persons with Serious Mental Illness. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1594-1602. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214530>
43. Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, et al. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Obes Res*. 2004;12(2):362-368. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.46>
44. Kanagasundaram P, Lee J, Prasad F, et al. Pharmacological interventions to treat antipsychotic-induced dyslipidemia in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;(12):642403. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.642403>
45. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(5):352-358. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
46. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
47. Wu R-R, Zhao J-P, Guo X-F, et al. Metformin Addition Attenuates Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010079>
48. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):1032-1040. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12010127>

49. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, et al. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health*. 2022;25(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2021-300291>
50. Jiang WL, Cai DB, Yin F, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):117. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0785-y>
51. Boyda HN, Procyshyn RM, Tse L, et al. Differential effects of 3 classes of antidiabetic drugs on olanzapine-induced glucose dysregulation and insulin resistance in female rats. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(6):407-415. doi: <https://doi.org/10.1503/jpn.110140>
52. Smith RC, Jin H, Li C, et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study. *Schizophr Res*. 2013;143(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.023>
53. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
54. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, et al. Treatment of antipsychotic-associated obesity with a GLP-1 receptor agonist—protocol for an investigator-initiated prospective, randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention study: the TAO study protocol. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004158. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004158>
55. Siskind D, Hahn M, Correll CU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13522>
56. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.008>
57. Siwek M, Woroń J, Gorostowicz A, Wordliczek J. Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders. *Pharmacol Rep*. 2020;72(2):350-359. doi: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00058-6>
58. Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):432-434. doi: <https://doi.org/10.1177/026988110401800316>
59. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
60. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия. 2016. [Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. Klinicheskie rekomendatsii. Giperprolaktinemiya. 2016. (In Russ.)].
61. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):862-871. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab065>
62. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia — a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(2):82-90. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
63. Pringsheim T, Kelly M, Urness D, et al. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):673-683. doi: <https://doi.org/10.1177/070674371719898>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Балашова Анастасия Владимировна [Anastasiya V. Balashova]**; адрес: Россия, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16 [address: 16 1-st Leonova Str, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0787>; Researcher ID: GXV-9550-2022; eLibrary SPIN: 4998-1531; balashova_av@rgnkc.ru

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н. [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

Мамлеева Диана Валерьевна [Diana V. Mamleeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-2113>; e-mail: diana_mamleeva99@mail.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; Scopus Author ID: 55308206900; Researcher ID: H-3281-2013; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Балашова А.В., Мамлеева Д.В., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 431-441. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12935>

TO CITE THIS ARTICLE:

Balashova AV, Mamleeva DV, Machekhina LV, Dudinskaya EN. Metabolic adverse effects of antipsychotics: the state of the problem and management options. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):431-441. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12935>