

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТФОРМИНА В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРИЕМОМ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, У ЖЕНЩИН: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© О.А. Юнилайн^{1*}, И.В. Олейчик¹, С.В. Сизов¹, П.А. Баранов¹, Е.Г. Старостина²

¹Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Обоснование. Среди пациентов с психическими расстройствами, получающих психофармакотерапию, повышена распространенность ожирения и метаболических нарушений, что существенно ухудшает их приверженность к лечению.

Цель. Оценка эффективности и безопасности метформина при профилактике и коррекции ожирения и избыточной массы тела у пациентов с психическими расстройствами, получавшими антипсихотики.

Материалы и методы. Открытое проспективное рандомизированное исследование пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с психическими расстройствами. Сформированы две группы — основная, где наряду с препаратами, используемыми для лечения психических заболеваний, назначался метформин, и группа контроля, пациенты которой получали плацебо. Метформин назначали в начальной дозе 500 мг в сутки, при отсутствии эффекта — снижения или стабилизации массы тела — дозу увеличивали на 500 мг в сутки каждые 2 нед; суммарная продолжительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты. До назначения метформина индекс массы тела (ИМТ) в основной группе (N=62) составил 27,3 [24,0; 30,4] кг/м², после окончания курса — 26,0 [22,5; 30,5] кг/м² (p<0,0001 от исходного значения, тест Вилкоксона). У пациенток, получавших метформин, абсолютное снижение массы тела равнялось 3 [-6; 0] кг, или -4,0 [-8; 0]% от исходной массы тела. В группе плацебо (N=30) на фоне приема плацебо ИМТ повысился от исходного 27,5 [24,0; 32,0] кг/м² до 28,2 [25,8; 34,0] кг/м² через 6 мес (p=0,001, тест Вилкоксона), или 3 [1; 6] кг. В конце лечения разница ИМТ в группах метформина и плацебо была статистически значимой (26,0 и 28,2 кг/м² соответственно; p=0,027, тест Манна-Уитни). Из 62 пациенток, получавших метформин, у 6 (10%) отмечались побочные эффекты, в связи с чем они были переведены на метформин пролонгированного действия, при этом у 5 из 6 побочных явления больше не возникали.

Заключение. Применение метформина у пациентов с психическими расстройствами, получающих антипсихотики, позволяет достичь снижения или стабилизации массы тела в 80% случаев, у 44% больных уменьшение массы тела составляет 5% и более от исходной величины. Рекомендуется назначать метформин в стартовой дозе 500 мг в сутки в вечернее время, при неэффективности доза может быть увеличена до 2000 мг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; антипсихотические препараты; метформин; психическое заболевание; аффективное расстройство; инсулинорезистентность.

EFFICACY OF METFORMIN FOR TREATMENT AND PREVENTION OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED OVERWEIGHT AND OBESITY IN WOMEN: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PROSPECTIVE PLACEBO-CONTROLLED STUDY

© Olga A. Yunilaynen^{1*}, Igor V. Oleichik¹, Stepan V. Sizov¹, Petr A. Baranov¹, Elena G. Starostina²

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia

²M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

BACKGROUND: The prevalence of obesity and metabolic abnormalities is increased patients with mental disorders receiving psychopharmacotherapy, which significantly impairs their treatment adherence.

AIMS: To evaluate the efficacy and safety of metformin in prevention and treatment obesity and overweight in patients with mental disorders receiving antipsychotics.

MATERIALS AND METHODS: This was an open-label, prospective, randomized, placebo-controlled study of female patients with mental disorders (age, 18 to 50). The patients were randomized into two groups in a 2:1 ratio: the treatment group received metformin and the control group received placebo. Metformin was administered at a starting dose of 500 mg daily, with subsequent up-titration every 2 weeks when necessary, up to 2000 mg daily. The treatment duration was 6 months.

RESULTS: Baseline BMI in the treatment group (N=62) was 27,3 [24,0; 30,4] kg/m²; it decreased to 26,0 [22,5; 30,5] kg/m², p < 0.0001, Wilcoxon test) after 6 months of treatment. The patients receiving metformin decreased their body weight by

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



3 [-6; 0] kg, or -4,0 [-8; 0] %. In the placebo group (N=30), the baseline BMI was 27,5 [24,0; 32,0] kg/m² and increased to 28,2 [25,8; 34,0] kg/m² at 6 month (p=0.001, Wilcoxon test), or 3 [1; 6] kg. After 6 months of treatment, the difference in BMI between the metformin and placebo groups was significant (26,0 and 28,2 kg/m², respectively, p=0,027, Mann-Whitney test). Six (6) of 62 patients treated with metformin had side effects and were switched to an equivalent dose of prolonged release metformin, with reduction of side effects in 5 of them.

CONCLUSIONS: The use of metformin in patients with mental disorders receiving antipsychotics allows for reduction or stabilization of body weight in 80% of cases, with ≥5% decrease of body weight in 44% of patients. It is recommended to start metformin at a dose of 500 mg daily with subsequent up-titration of up to 2000 mg if necessary.

KEYWORDS: obesity; antipsychotic; metformin; mental disease; affective disorder; insulin resistance.

ОБОСНОВАНИЕ

У пациентов с психической патологией по сравнению с общей популяцией значительно чаще встречаются ожирение и нарушения углеводного обмена. Данный побочный эффект — увеличение массы тела на фоне приема антипсихотиков — известен с момента их открытия [1]. Так, в частности, частота ожирения среди пациентов с шизофренией, длительно получавших антипсихотические препараты, составляет 40–60% по сравнению с 30% в общей популяции [2]. Под фармакологически обусловленной принято считать увеличение массы тела на 5–7% на фоне приема препарата, которое приводит к отказу от лечения или различным медицинским проблемам [3]. Современные, так называемые атипичные антипсихотики (рисперидон, клозапин и т.д.) вызывают большую прибавку массы тела, чем типичные (галоперидол, трифлуоперазин и т.д.) [4, 5]. В основе увеличения массы тела при приеме данных препаратов предположительно лежат следующие механизмы — уменьшение расхода энергии ввиду психомоторной заторможенности; усиление аппетита и подавление чувства насыщения вследствие взаимодействия антипсихотиков с серотониновыми, дофаминовыми и гистаминовыми рецепторами. Наряду с этим важную роль играет нарушение секреции гормонов, регулирующих пищевое поведение, в частности инсулина и лептина [6]. Развитие ожирения сопровождается нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом — сахарный диабет (СД) 2 типа у пациентов с психическими расстройствами встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции; при этом доказано, что прием антипсихотиков сопровождается достоверным увеличением риска развития метаболических нарушений. В частности, у пациентов, получавших антипсихотики как первого, так и второго поколения, отмечалось статистически значимое увеличение уровня иммунореактивного инсулина и показателя НОМА по сравнению с пациентами, не получавшими терапии [7, 8]. Прием оланзапина сопровождается пятикратным увеличением риска развития СД 2 типа по сравнению с плацебо и четырехкратным — по сравнению с типичными антипсихотиками [9]. Кроме того, описаны случаи развития диабетического кетоацидоза, ассоциированного с приемом антипсихотиков [10].

Увеличение массы тела у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих антипсихотики, помимо медицинской, представляет также серьезную психологическую проблему. Известно, что отказ от приема данных препаратов вследствие увеличения массы тела является самой частой причиной рецидивов психического заболевания и, соответственно, по-

вторных госпитализаций пациентов в психиатрический стационар [11]. Несмотря на большую актуальность обсуждаемой проблемы, единых подходов к профилактике и лечению ожирения у пациентов с психическими расстройствами до сих пор не разработано. Как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях по лечению ожирения не представлено методов снижения или стабилизации массы тела в данной когорте больных [12, 13].

Предложено две основных стратегии нормализации массы тела у пациентов с психическими расстройствами, получающих психофармакотерапию: модификация образа жизни с соблюдением гипокалорийной диеты и увеличением объема физических нагрузок или же замена антипсихотика на другой препарат, в меньшей степени способствующий увеличению массы тела. При этом модификация образа жизни не всегда оказывается достаточно эффективной, а замена антипсихотика часто невозможна ввиду вероятности ухудшения психического состояния. В клинических рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов обсуждаются также следующие методы нормализации массы тела в этой группе больных — добавление к текущей терапии арипипразола и дополнительное назначение метформина [14]. Назначение арипипразола не всегда возможно и в ряде случаев может ухудшить течение психического расстройства вследствие возможности развития феномена гиперстимуляции с ажитацией, тревогой, акатизией. Число работ, посвященных эффективности арипипразола в нормализации массы тела при ожирении, ассоциированном с психофармакотерапией, крайне ограничено [15].

Сведения о способности метформина снижать массу тела при ожирении носят противоречивый характер. Применение препарата у больных с экзогенно-конституциональным ожирением не продемонстрировало его клинической эффективности. В частности, в метаанализе крупных плацебо-контролируемых исследований снижение массы тела у пациентов, получавших метформин, составило 2–2,8 кг по сравнению с 0,8–1,2 кг в контрольной группе [16]. Из 9 плацебо-контролируемых исследований только в двух продемонстрирована статистически значимая, более выраженная потеря массы тела у пациентов, получавших метформин (2–2,8 кг), по сравнению с плацебо (0,25–0,8 кг) [17]. При анализе препаратов, прием которых сопровождается изменениями массы тела, отмечено, что терапия метформином, по данным крупного сводного метаанализа, сопровождается снижением веса в среднем на 1,1 кг [18]. Применение метформина в качестве средства нормализации массы тела широко исследовалось у пациентов с СД 2 типа. В другом крупном метаанализе сравнительных

исследований не продемонстрировано значимых различий в плане снижения массы тела в группе пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, по сравнению с плацебо или диетотерапией [19]. Назначение метформина пациентам с ожирением и СД 2 типа на инсулинотерапии не приводило к значимому снижению массы тела по сравнению как с исходными значениями, так и с контрольной группой [20]. Применение метформина у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в течение года сопровождалось снижением массы тела на 5% и более всего у 28,5% пациентов [21]. В исследовании Terada T., Boule N. снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа и ожирением ($n=1982$), получавших метформин в качестве сахароснижающей терапии, было менее выражено, чем у больных, не принимавших данный препарат и использовавших только коррекцию образа жизни ($-4,7\pm 6,2$ кг и $-5,7\pm 6,3$ кг соответственно, $p<0,01$). Указанная выше динамика, вероятно, объясняется интенсивной физической нагрузкой и значительным ограничением калоража у участников исследования, а также включением пациентов с ожирением 2-й степени [22]. Сходные результаты получены относительно влияния метформина на массу тела у пациенток с синдромом поликистозных яичников. В частности, клинического эффекта метформина у пациенток с синдромом поликистозных яичников в небольших плацебо-контролируемых исследованиях не продемонстрировано [23]. В другом аналитическом обзоре описано 20 исследований при синдроме поликистозных яичников, причем разница в снижении индекса массы тела (ИМТ) в группе метформина и в контрольной была клинически незначимой ($0,48$ кг/м²) [24].

Что касается применения метформина у пациентов с психическими расстройствами, получавших антипсихотические препараты, то в метаанализе 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (743 пациента, 2 из них проводились с участием детей и подростков) было показано, что у пациентов, получавших метформин, среднее снижение массы тела было на 3,27 кг больше, чем в группе плацебо [25]. При сравнении 18 препаратов (исследования с 1965 по 2013 гг.), которые использовались для снижения массы тела у больных с психическими расстройствами, наибольшее снижение массы тела отмечалось при приеме метформина, топирамата и сибутрамина [26]. Еще один анализ включал 27 исследований с применением метформина, топирамата, ранитидина, ребоксетина и сибутрамина. Прием ранитидина не сопровождался значимым снижением массы тела. Наибольшая динамика отмечалась при приеме топирамата — на 3,07 кг, прием сибутрамина приводил к похуданию на 2,97 кг, метформина — на 2,5 кг, ребоксетина — на 2,25 кг [27].

В большинстве исследований, посвященных оценке эффективности применения метформина с целью нормализации массы тела у пациентов с психическими расстройствами, участвовали пациенты с ожирением или избыточной массой тела, при этом представлено мало данных об эффективности метформина в качестве профилактического средства при нормальной массе тела и ее последующем стремительном увеличении. Имеется только одно исследование, где изучалась профилактическая эффективность метформина в небольшой

группе пациентов с нормальной массой тела, получавших оланзапин ($N=37$), при этом метформин не продемонстрировал эффективности [28]. Следует отметить, что ни в одной работе не проводилось предварительного скринингового обследования пациентов для выявления сопутствующих эндокринных расстройств, в частности — гипотиреоза и гиперпролактинемии, которые также могут влиять на массу тела. Кроме того, в большинстве исследований по данному вопросу продолжительность наблюдения была незначительной и составляла менее 6 мес. Также отсутствуют сведения о предикторах эффективности метформина в отношении нормализации массы тела у больных с психическими расстройствами.

В литературе неоднократно отмечается значимо большее увеличение массы тела и более высокая частота развития абдоминального ожирения у женщин, получавших антипсихотики, по сравнению с мужчинами [29, 30]. В связи с вышесказанным, а также для создания однородной выборки и исключения гендерного влияния на результаты целесообразно проведение исследования с участием женщин.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность применения метформина при профилактике и лечении ожирения и избыточной массы тела у пациенток с психическими расстройствами, получавших антипсихотики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: женский пол; возраст от 18 до 50 лет; наличие психического расстройства, требующего длительного приема антипсихотических препаратов; увеличение массы тела на 5% и более от исходной после начала психофармакотерапии; включение пациенток как с уже имевшейся избыточной массой тела, так и с исходно нормальными ее значениями.

Критерии исключения: расстройства пищевого поведения в качестве ведущего симптомокомплекса; прием лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела, помимо антипсихотиков; эндокринные заболевания, которые сопровождаются увеличением массы тела; СД 1 или 2 типа, развившийся до начала психофармакотерапии; тяжелые соматические заболевания; беременность и лактация.

Критерии прекращения участия в исследовании: окончание приема метформина или плацебо из-за непереносимости или отказа от лечения либо прекращение психофармакотерапии.

Условия проведения

Исследование было проведено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва.

Продолжительность исследования

Набор участников исследования проводился с сентября 2016 г. по июнь 2019 г. Период наблюдения составил 6 мес. Во время наблюдения контроль массы тела проводился ежемесячно.

Описание медицинского вмешательства

Пациенткам проводили физикальное обследование с определением роста, массы тела и расчетом ИМТ в кг/м². У всех пациенток предварительно оценивался уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина и пролактина. При выявлении гиперпролактинемии, которая преимущественно носила ятрогенный характер, до включения больных в исследование проводилась нормализация уровня пролактина с помощью каберголина. У всех пациенток, включенных в исследование, предварительно оценивался уровень инсулина и глюкозы с расчетом индекса НОМА.

Сведения о продолжительности психического заболевания, показателях массы тела до начала курса психотерапии брали из архивных историй болезни.

Перед назначением метформина или плацебо пациенткам давали рекомендации по умеренно гипокалорийному питанию и повышению физической активности. В дальнейшем все они находились под динамическим наблюдением врача-психиатра и врача-эндокринолога. Метформин назначали в начальной дозе 500 мг в сутки, при отсутствии эффекта через месяц приема (снижения или стабилизации массы тела) дозу увеличивали на 500 мг в сутки каждые 2 нед. Максимальная доза метформина составила 3000 мг в сутки, продолжительность приема метформина и наблюдения составила 6 мес. В контрольной группе назначали плацебо, продолжительность приема плацебо и наблюдения составила 6 мес.

Основной исход исследования

Применение метформина считалось эффективным при стабилизации или снижении массы тела. Под стабилизацией подразумевалось изменение массы тела не более 0,5 кг от исходной. Применение метформина считалось безопасным при отсутствии ухудшения течения психического заболевания, серьезных жизнеугрожающих побочных эффектов.

Главной конечной точкой исследования был процент участников со снижением массы тела на 5% и более от исходной.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками были значения массы тела и ИМТ после окончания курса приема метформина или плацебо, а также динамика уровня глюкозы плазмы натощак.

Анализ в подгруппах

Пациентки были рандомизированы на две группы — основная группа (N=62), где наряду с препаратами, используемыми для лечения психических заболеваний, назначался метформин, и группа контроля (N=30), пациенты которой получали плацебо. Разделение на группы проводилось путем простой рандомизации с использованием компьютерной программы генератора случайных чисел. Размер основной группы превышал размер

контрольной с целью более детального анализа влияния метформина на массу тела в зависимости от исходных значений — больные, получавшие метформин, были впоследствии разделены на две подгруппы — с нормальной массой тела и с ожирением/избыточным весом.

Методы регистрации исходов

Метод регистрации исхода — измерение массы тела. Уровень ТТГ, свободного тироксина и пролактина определяли в сыворотке крови с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (референсные значения ТТГ 0,4–4,0 мМЕ/л, свободного тироксина — 9,0–19,1 пмоль/л, пролактина — 109–557,1 мМЕ/л). Уровень глюкозы оценивался в плазме крови натощак гексокиназным методом (референсный интервал 4,1–6,1 ммоль/л). Инсулин сыворотки измеряли электрохемилюминесцентным методом (референсный интервал 2,6–24,9 мкЕд/л). Референсные значения для расчетного индекса НОМА <2,77 [31].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол №335 от 05.07.2016 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с поисковым характером исследования.

Методы статистического анализа данных. В связи с тем, что данные имели тип распределения, отличающийся от нормального, описательная статистика приводилась в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [1; 3 квартили]. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, при анализе связи признаков проводился непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения процентных долей использовались точный тест Фишера и тест хи-квадрат. Для сравнения показателей исходно и после завершения приема метформина или плацебо использовался тест Вилкоксона связанных выборок. Критическим значением уровня статистической значимости считался $p < 0,05$. Анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 8.0® for Windows, Release 8.0 (StatSoft® Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 92 женщины, средний возраст — 28 [22; 34] лет, с психическими расстройствами, проходившие стационарное и амбулаторное лечение. 78 из 92 (85%) пациенток на момент включения в исследование находились на стационарном лечении с последующей выпиской и амбулаторным наблюдением, 14 (15%) на протяжении всего исследования лечились амбулаторно. Контроль приема препаратов осуществлялся медперсоналом и родственниками пациенток. Все пациентки были обеспокоены увеличением массы тела на фоне психотерапии и высказывали намерение снизить вес. Пациентки соответствовали следующим диагностическим категориям: биполярное аффективное расстройство

(F31.4, F31.5) — 14 человек (15%), циклотимия (F34.0) — 3 (3%), шизотипическое расстройство с фазными аффективными расстройствами (F21.4, F21.3) — 14 (15%), шизофрения с приступообразным течением (F20.01) — 49 (53%), шизоаффективный психоз (F25.0, F25.1) — 5 (6%), расстройство личности с наличием биполярных аффективных фаз (F61.0) — 7 (8%). Продолжительность заболевания составила 5,5 [3,0; 8,0] лет; минимальная — 6 мес, максимальная — 25 лет. Все пациентки получали синдромально обусловленную психофармакотерапию, в состав которой входили антипсихотики; 60 из 92 (65%) получали оланзапин и/или клозапин; большинство пациенток получали комбинацию из нескольких антипсихотических препаратов (табл. 1). Расчет средних доз препаратов не приводился ввиду диагностической гетерогенности пациенток. Продолжительность непрерывной психофармакотерапии на момент включения в исследование составила 3,8 [1,0; 5,0] лет, минимальная — 6 мес,

максимальная — 22 года. На протяжении всего периода исследования состав психофармакотерапии не менялся. У 48 из 92 (52%) пациенток в анамнезе отмечалась гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом антипсихотиков, медиана значений пролактина составила 583 [510; 780] МЕ/л. На момент включения в исследование, после курса каберголина, медиана показателей пролактина равнялась 380 [220; 540] МЕ/л. Терапия каберголином продолжалась до окончания исследования. Медиана значений ТТГ составила 1,6 [0,9–2,1] мМЕ/л, свободного тироксина — 12,7 [11–15] пмоль/л.

В обследуемой группе медиана ИМТ до начала психического расстройства и назначения психофармакотерапии составила 21,5 [19,8; 24,0] кг/м², после курса лечения — 27,4 [24,0; 31,0] кг/м², прибавка массы тела с момента постановки диагноза психического расстройства и начала терапии в целом по группе составила 10 [5; 17] кг.

Таблица 1. Сравнительная характеристика психофармакотерапии у пациенток основной и контрольной групп

Название препарата	Диапазон доз, мг (Min–Max)	Основная группа на лечении метформинном (N=62)	Контрольная группа, получавшая плацебо (N=30)	P*
Антипсихотики				
Клозапин	25–100	12 (19%)	6 (20%)	H3
Арипипразол	5–30	14 (22%)	5 (17%)	H3
Амисульприд	150–200	1 (2%)	1 (2%)	H3
Зипрасидон	40–80	2 (3%)	1 (3%)	H3
Кветиапин	50–600	9 (15%)	6 (20%)	H3
Оланзапин	5–20	28 (45%)	14 (47%)	H3
Рisperидон	2–6	1 (2%)	1 (2%)	H3
Флупентиксол	5–15	5 (8%)	3 (10%)	H3
Сертиндол	4–8	1 (2%)	–	H3
Зуклопентиксол	10–20	3 (5%)	2 (7%)	H3
Трифлуоперазин	5–15	4 (6%)	2 (7%)	H3
Перфеназин	15–30	4 (6%)	3 (10%)	H3
Галоперидол	5–10	3 (5%)	2 (7%)	H3
Антидепрессанты				
Флувоксамин	50–200	14 (23%)	5 (17%)	H3
Сертралин	100–200	3 (5%)	1 (3%)	H3
Венлафаксин	150–225	2 (3%)	–	H3
Тразодон	100–150	–	1 (3%)	H3
Флуоксетин	20–40	2 (3%)	–	H3
Пароксетин	10–20	1 (2%)	1 (3%)	H3
Эсциталопрам	5–15	2 (3%)	–	H3
Дулоксетин	30–90	1 (2%)	1 (3%)	H3
Нормотимики				
Окскарбазепин	600–1200	7 (11%)	4 (13%)	H3
Ламотриджин	50–200	9 (15%)	4 (13%)	H3
Карбонат лития	600–900	4 (6%)	1 (3%)	H3

Примечание. Формат представления данных — N (%).

* — тест Фишера и тест хи-квадрат, критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Для уточнения влияния продолжительности психического заболевания на массу тела и эффективность приема метформина пациентки были разделены на подгруппы — длительно болеющие (5 лет и более) и недавно заболевшие (менее 5 лет), в том числе и больные с первым психотическим эпизодом. Данное разделение по продолжительности носит условный характер и основано на характеристике течения психического заболевания. Масса тела у длительно болеющих (5 лет и более) пациенток была значимо выше, чем у недавно заболевших (менее 5 лет) — 80 [72; 94] кг и 71 [60; 85] кг соответственно ($p=0,036$, критерий Манна–Уитни).

У 7 из 92 (8%) обследованных пациенток отмечались нарушения углеводного обмена. У 6 (7%) психофармакотерапия сопровождалась развитием нарушения толерантности к глюкозе, у 1 (1%) развился СД 2 типа. Частота нарушений углеводного обмена в обследованной группе не превышает аналогичный показатель по данным литературы у пациентов с психическим заболеванием, не получавших антипсихотиков. В частности, при обследовании 59 женщин с первым психотическим эпизодом (средний возраст 27 лет) частота СД 2 типа составила 1,8%, повышения гликемии натощак — 10% [32].

Медиана показателей гликемии в обследованной группе — 5,2 [4,9; 5,4] ммоль/л, значения инсулина составили 11,8 [8,0; 17,6] мкЕд/л. Медиана индекса НОМА составила 2,8 [1,9; 3,8], у 45 из 92 (49%) пациенток индекс НОМА указывал на наличие инсулинорезистентности, т.е. был выше верхней границы референсного интервала.

Для уточнения связи антропометрических и лабораторных параметров с нозологической принадлежностью были сформированы две группы: пациентки с расстройствами шизофренического спектра (F21.4, F21.3, F20.01, F25.0, F25.1), $N=68$; и больные с аффективными заболеваниями (F31.4; F31.5, F34.0), $N=17$. У пациенток с аффективными расстройствами уровень инсулина и индекс НОМА был значимо выше, чем у больных с заболеваниями шизофренического спектра: 16,2 [12; 25] и 10,8 [7,8; 13,3] мкЕд/л; $p=0,02$ (тест Манна–Уитни) и 3,4 [3,0; 4,5] и 2,4 [1,7; 3,4]; $p=0,026$, (тест Манна–Уитни) соответственно. Значимых различий по другим исследованным показателям между указанными нозологическими группами не выявлено (табл. 2).

Пациентки основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, показателям ИМТ, значениями гликемии, инсулина, индекса НОМА (табл. 3).

Таблица 2. Сравнение антропометрических и лабораторных параметров у пациенток с аффективными расстройствами и заболеваниями шизофренического спектра

	Пациентки с расстройствами шизофренического спектра (N=68)	Пациентки с аффективными заболеваниями (N=17)	P*
Увеличение массы тела с момента постановки диагноза психического заболевания, кг	8 [4; 17]	13 [10; 18]	0,054
Масса тела на момент включения в исследование, кг	72,0 [65; 87]	80,0 [71,0; 89,5]	0,12
ИМТ на момент включения в исследование, кг/м ²	26,0 [23,0; 30,0]	29,2 [25,2; 32,3]	0,052
Инсулин, мкЕд/л	10,8 [7,8; 13,3]	16,2 [12; 25]	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	5,1 [4,8; 5,3]	0,26
Индекс НОМА	2,4 [1,7; 3,4]	3,4 [3,0; 4,5]	0,026

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квартили].

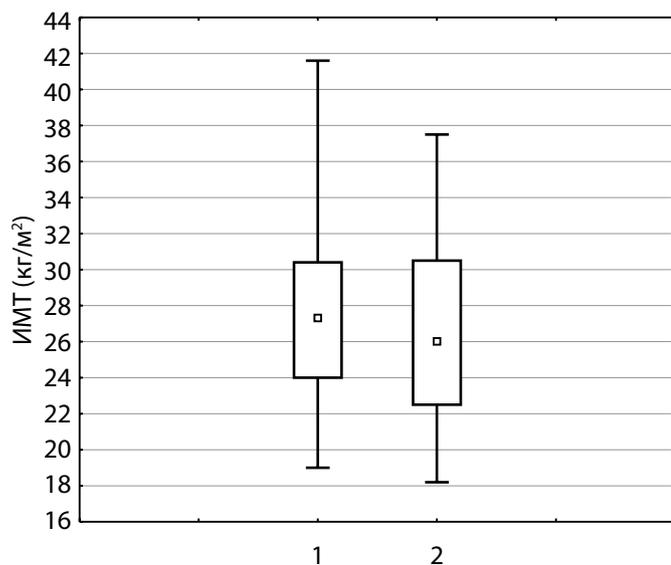
* — тест Манна–Уитни, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациенток

	Основная группа на лечении метформинном (N=62)	Контрольная группа, получавшая плацебо (N=30)	P*
Возраст, лет	29 [21; 35]	26 [22; 34]	H3
Продолжительность психического расстройства, лет	5 [3; 8]	6 [2; 8]	H3
Масса тела, кг	75 [66; 89]	74 [67; 86]	H3
ИМТ, кг/м ²	27,3 [24,0; 30,4]	27,5 [24,0; 32,0]	H3
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	5,1 [4,9; 5,3]	H3
Инсулин, мкЕд/л	11,7 [8; 17]	12,7 [10,3; 16,2]	H3
Индекс НОМА	2,7 [1,9; 3,5]	3 [2,1; 4,2]	H3

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квартили].

* — тест Манна–Уитни, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.



Формат представления данных:

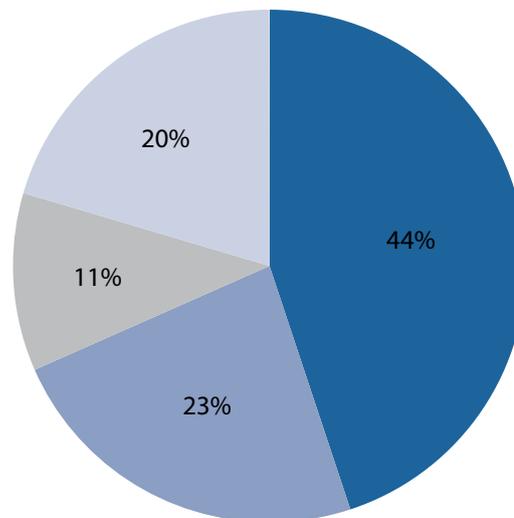
- — медиана (Me)
 - — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - I — минимальные и максимальные значения
- $p < 0,0001$, тест Вилкоксона для парных сравнений

Рисунок 1. Сравнение показателей индекса массы тела в группе пациентов, получавших метформин, исходно (1) и после окончания курса терапии (2).

Основные результаты исследования

Из 62 пациенток, получавших метформин, у 1 больной препарат был отменен из-за побочных эффектов, 61 пациентка завершила исследование. Таким образом, у 98% больных отмечалась хорошая переносимость метформина. Процент выбывания пациентов был низким (2%), что подтверждает хорошую переносимость метформина у данной категории больных. В контрольной группе исследование по протоколу завершили 30 пациенток.

До назначения метформина ИМТ в основной группе составил 27,3 [24,0; 30,4] кг/м², после окончания курса — 26,0 [22,5; 30,5] кг/м²; $p < 0,0001$, тест Вилкоксона (рис. 1). Абсолютное снижение массы тела на фоне приема метформина составило -3 [-6; 0] кг исходной, или -4,0 [-8; 0] %.



- Снижение массы тела на 5% и более от исходной
- Снижение массы тела менее 5% от исходной
- Стабилизация массы тела
- Увеличение массы тела

Рисунок 2. Результаты применения метформина в течение 6 мес у пациентов с психическими расстройствами, получающих антипсихотики.

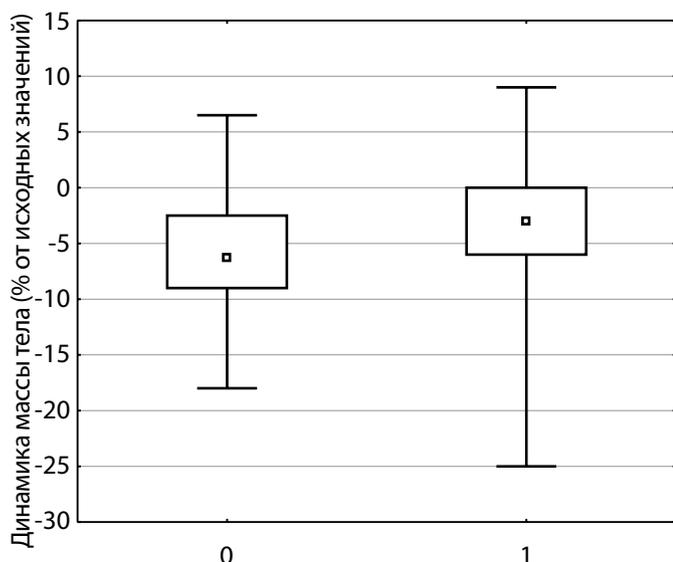
Для анализа связи динамики массы тела при приеме метформина у пациентов основной группы с возрастом, продолжительностью заболевания, исходными антропометрическими характеристиками, лабораторными показателями выполнен корреляционный анализ Спирмена. Выявлена отрицательная слабая значимая корреляция только между показателями ИМТ исходно, до назначения метформина, и величиной динамики массы тела в процессе терапии ($r = -0,32$; $p = 0,012$) (табл. 4).

В основной группе снижение массы тела на 5% и более от исходной отмечалось у 27 из 61 (44%) пациенток. У 15 (25%) пациенток масса тела снизилась менее чем на 5%; у 7 (11%) — оставалась без динамики; у 12 (20%) имело место ее увеличение (рис. 2).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа Спирмена для оценки связи динамики массы тела при приеме метформина (в % от исходной) с клиническими, антропометрическими и лабораторными показателями

	Коэффициент корреляции	p^*
Возраст	0,02	0,87
Продолжительность психического заболевания	0,04	0,78
Увеличение массы тела с момента постановки психиатрического диагноза	-0,11	0,43
Масса тела на момент включения в исследование	-0,27	0,053
ИМТ на момент включения в исследование	-0,32	0,012
Уровень глюкозы	-0,02	0,91
Уровень инсулина	-0,3	0,15
Индекс НОМА	-0,18	0,36

Примечание. * — критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$.



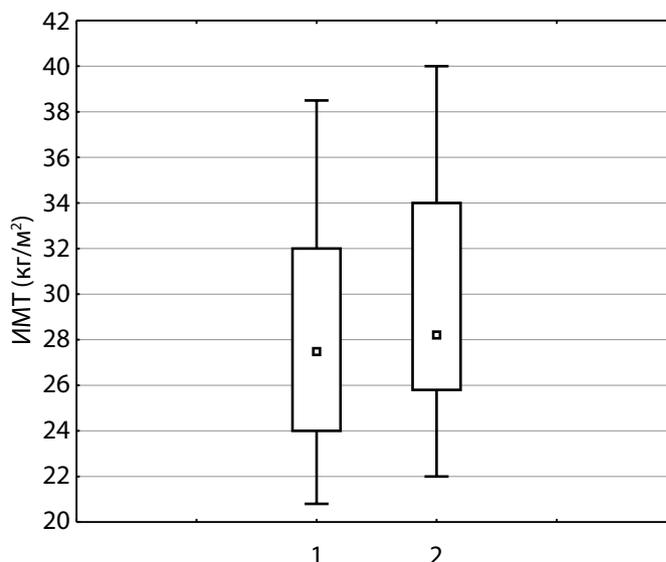
Формат представления данных:

- — медиана (Me)
 - ▭ — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - ┆ — минимальные и максимальные значения
- $p=0,049$, тест Манна–Уитни

Рисунок 3. Сравнение динамики массы тела (% от исходной) на фоне приема метформина у пациенток с продолжительностью заболевания менее 5 лет (0) и 5 лет и более (1).

В группе контроля ИМТ исходно составил 27,5 [24,0; 32,0] кг/м², через 6 мес приема плацебо — 28,2 [25,8; 34,0] кг/м², что значимо выше по сравнению с исходными значениями ($p=0,001$, тест Вилкоксона) (рис. 4). Прием плацебо сопровождался увеличением массы тела на 3 [1; 6] кг. В контрольной группе снижение массы тела на 5% исходной отмечалось у 1 из 30 пациенток (3%), у двоих (7%) масса тела уменьшилась менее чем на 5%; у 2 участниц (7%) оставалась без динамики; у 25 (83%) отмечалось ее увеличение.

Таким образом, в основной группе число пациенток, у которых имело место снижение массы тела на 5% и более от исходной, было значимо больше, чем в группе контроля; 44 и 3% соответственно, $p<0,001$ (тест Фишера). В основной группе снижение или стабилизация массы тела были достигнуты у 49 из 61 пациенток (80%), что значимо выше, чем аналогичный показатель в контрольной



Формат представления данных:

- — медиана (Me)
 - ▭ — интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили]
 - ┆ — минимальные и максимальные значения
- $p=0,001$, тест Вилкоксона для парных сравнений

Рисунок 4. Сравнение показателей индекса массы тела в группе пациентов, получавших плацебо, исходно (1) и через 6 мес приема плацебо (2).

группе — 5 из 30 (17%), $p<0,001$ (тест хи-квадрат). Значения ИМТ в основной группе через 6 мес приема метформина были значимо ниже, чем в контрольной после завершения приема плацебо: 26,0 [22,5; 30,5] и 28,2 [25,8; 34,0] кг/м² соответственно; $p=0,027$ (тест Манна–Уитни).

В ходе дальнейшего анализа пациентки, получавшие метформин, были разделены на две подгруппы — большие с исходно нормальной массой тела ($N=22$) и пациентки с избыточной массой тела и ожирением ($N=39$). Выявлено, что значимое снижение веса имело место только у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, тогда как у пациенток с нормальными показателями отмечалась его стабилизация (табл. 5). Динамика массы тела у пациенток с ожирением и избыточным весом составила -4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными значениями.

Эффективность метформина была проанализирована в зависимости от продолжительности психического

Таблица 5. Сравнение показателей индекса массы тела и массы тела у пациенток, получавших метформин, в подгруппах в зависимости от исходной массы тела

	Исходно	После окончания приема метформина	P*
Пациентки с нормальной массой тела (N=22)			
ИМТ, кг/м ²	23 [22,0; 24,0]	22 [21,0; 24,0]	0,054
Масса тела, кг	64 [60; 69]	63 [58; 67]	0,08
Пациентки с избыточной массой тела и ожирением (N=39)			
ИМТ, кг/м ²	29,9 [28,7; 33,0]	29,5 [26,6; 30,9]	<0,001
Масса тела, кг	86 [76; 94]	82 [74; 89]	<0,001

Примечание. Формат представления данных — медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квантили].

* — тест Вилкоксона для парных сравнений, критическое значение уровня статистической значимости $p<0,05$.

расстройства и длительности психофармакотерапии. У пациенток с длительностью заболевания менее 5 лет отмечалось более выраженное снижение массы тела по сравнению с теми, кто был болен 5 лет и больше — -6 [-9 ; -3] % от исходных значений и -3 [-6 ; 0] % соответственно ($p=0,049$, тест Манна-Уитни) (рис. 3). Связи между динамикой массы тела и продолжительностью психофармакотерапии не выявлено, возможно, это обусловлено неточной датировкой приема препаратов пациентками.

Среди пациенток, у которых удалось добиться снижения или стабилизации массы тела, у 14 из 49 (29%) эффект был достигнут при приеме метформина в дозе 1000 мг в сутки, у 28 из 49 (57%) — 2000 мг в сутки, у 7 из 49 (14%) — 3000 мг в сутки. Медиана эффективной дозы метформина равнялась 2000 [1000; 2000] мг в сутки. Статистически значимых различий по возрасту, нозологическому распределению, продолжительности заболевания, индексу НОМА между пациентками, снизившими/стабилизировавшими массу тела, и пациентками с прибавкой массы тела выявлено не было.

Дополнительные результаты

Прием метформина сопровождался нормализацией уровня глюкозы крови у всех пациенток с выявленными нарушениями углеводного обмена.

Нежелательные явления

Из 62 пациенток, получавших метформин, у 6 (10%) отмечались побочные эффекты терапии, у 3 — тошнота, у 3 — учащение стула. Был назначен метформин с пролонгированным характером высвобождения в эквивалентной дозе — у 5 из 6 больных побочные явления редуцировались. У 1 больной сохранялось учащение стула, метформин был отменен, пациентка была исключена из окончательного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате исследования установлено, что применение метформина у больных с психическими расстройствами, получавших лечение антипсихотиками, является эффективным и безопасным средством для нормализации или стабилизации массы тела. В основной группе лечение метформином сопровождалось снижением массы тела на 3 [-6 ; 0] кг, тогда как в контрольной группе отмечалось увеличение веса на 3 [1; 6] кг. Для стабилизации или снижения массы тела рекомендуется назначать метформин в стартовой дозе 500 мг в сутки в вечернее время, при неэффективности доза может быть увеличена до 2000 мг через месяц. Терапия метформином хорошо переносится в 98% случаев.

Обсуждение основного результата исследования

Переходя к обсуждению полученных результатов, необходимо подчеркнуть несколько важных фактов, касающихся обследованной группы. Следует отметить, что увеличение массы тела на фоне течения психического расстройства и проводимой психофармакотерапии составило 10 [5; 17] кг при продолжительности заболевания 5,5 [3,0; 8,0] года. Учитывая, что речь идет о женщинах

сравнительно молодого возраста ($Me=28$ лет), указанная выше динамика массы тела имеет крайне субъективно неприятный характер и значимо снижает комплаентность к проводимой терапии, что подтверждает актуальность представленной работы. Выявление нарушений углеводного обмена не входило в задачи исследования, однако обращает на себя внимание медиана индекса НОМА в обследованной группе — 2,8 [1,9; 3,8]; что превышает верхнюю границу референсного интервала и косвенно свидетельствует о повышении частоты инсулинорезистентности в этой группе больных. Частота выявленных нами нарушений углеводного обмена суммарно составила 8%. Интересно, что данный показатель ниже, чем распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с шизофренией без терапии, по данным литературы [32]. Что касается сведений о распространенности нарушений углеводного обмена в общей популяции, то в литературе представлено ограниченное число данных о лицах младше 30 лет; известно, что в московской популяции в группе 30–39 лет частота СД 2 типа составляет 1,01% [31]. В другом исследовании с участием 1800 человек при анализе заболеваемости лиц 30–39 лет нарушения углеводного обмена не выявлены [33]. При анализе европейской популяции выявлено, что в группе лиц 30–39 лет повышение гликемии натощак встречается у 1,2%, а нарушение толерантности к глюкозе — в 4,5% [34]. Таким образом, в обследованной нами группе исходно частота нарушений углеводного обмена несколько выше, чем в общей популяции, по данным литературы.

У пациенток с аффективными расстройствами уровень инсулина и индекс НОМА были значимо выше, чем у больных с заболеваниями шизофренического спектра. Более выраженная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия при аффективных расстройствах предположительно могут быть обусловлены более выраженной секрецией контринсулярных стрессовых гормонов — кортизола, адреналина и т.д.

Особенностями данной работы явились предварительное обследование пациенток для определения эндокринных нарушений, исключение женщин с заболеваниями щитовидной железы и коррекция ятрогенной гиперпролактинемии до включения в исследование. Практически ни в одном исследовании, посвященном применению метформина у пациентов, получавших антипсихотики, не уделяется должного внимания коррекции ятрогенной гиперпролактинемии, хотя данный побочный эффект широко распространен в этой группе больных и может оказывать влияние на массу тела. Также нужно отметить достаточно продолжительный период наблюдения — 6 мес, который был больше, чем во многих других работах, посвященных данной тематике [26–27]. Кроме того, исследование проводилось в ситуации реальной клинической практики, с участием пациенток, получавших наряду с монотерапией комбинированное лечение антипсихотиками, антидепрессантами и нормотимиками.

Новизна представленной работы состоит в более гибком и индивидуальном режиме подбора доз метформина. Прием метформина сопровождался снижением массы тела на 3 [-6 ; 0] кг; у пациенток с более высокими показателями ИМТ отмечалось более выраженное снижение веса при приеме метформина, что совпадает

с данными литературы [27, 35]. Уменьшение массы тела на 5% и более от исходной имело место у 44% больных. Известно, что снижение массы тела на 5% является клинически значимым в плане уменьшения риска летальных исходов; таким образом, в обследованной группе практически у половины больных, принимавших метформин, снижение массы тела было клинически значимым.

Кроме того, новизна исследования заключается в том, что динамика массы тела была отдельно проанализирована в группе пациенток с исходно нормальной массой тела и с исходным ожирением и избыточной массой тела. У пациенток с ожирением и избыточной массой тела ее снижение составило 4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными показателями.

Согласно литературным сведениям, терапия метформином экзогенно-конституционального ожирения, СД 2 типа и синдрома поликистозных яичников не сопровождалась значимым снижением массы тела либо приводила к незначительному уменьшению веса — порядка 1–2 кг [17, 18, 23]. В представленной работе прием метформина сопровождался большим снижением массы тела, чем в исследованиях у больных ожирением другого генеза, причем как по сравнению с контрольной группой, так и с исходными значениями. Вероятно, это объясняется особенностями патогенеза ожирения у больных с психическими расстройствами и приемом антипсихотиков. Предполагается, что в патогенезе последнего важную роль играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которая предшествует увеличению массы тела и развивается непосредственно под влиянием психического заболевания и приема антипсихотических препаратов [7, 8], что, в свою очередь, может обуславливать эффективность метформина.

Важно отметить, что в представленном исследовании в контрольной группе отмечалось достаточно выраженное увеличение массы тела, несмотря на рекомендации по изменению образа жизни, что подчеркивает низкую эффективность данных рекомендаций у пациентов с психическими заболеваниями в отличие от психически здоровых лиц.

Показано, что у пациенток с исходно нормальным весом и его последующим быстрым увеличением на фоне приема антипсихотиков прием метформина сопровождался стабилизацией массы тела. Это позволяет рассматривать метформин в качестве средства профилактики ожирения в данной группе больных, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении. Выявлено, что у пациенток с продолжительностью психического расстройства менее 5 лет эффективность метформина выше и приводит к большему снижению массы тела, чем у больных с продолжительностью заболевания 5 лет и более. В литературе представлены работы, где показано, что среднее снижение массы тела при лечении метформином пациентов с первым психотическим эпизодом ($n=140$) составило 5,94 кг, а хронических больных ($N=231$) — 2,06 кг [25]. Возможно, это объясняется стремительным увеличением массы тела при первичном назначении антипсихотиков, которое лучше поддается коррекции метформином. Этот факт еще раз подчеркивает потенциальные профилактические свойства метформина в отношении развития ожирения в данной группе больных.

Учитывая высокий риск развития метаболических нарушений у больных с психическими расстройствами, применение метформина может быть оправдано не только с целью стабилизации или снижения массы тела, но и для профилактики нарушений углеводного обмена.

Ограничения исследования

Из возможных ограничений работы можно отметить следующие: полученные данные об эффективности метформина применимы исключительно к женщинам, так как в исследовании участвовали только больные женского пола; кроме того, отсутствуют сведения о динамике массы тела после прекращения приема метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на частую встречаемость ожирения и метаболических нарушений у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих психофармакотерапию, единые подходы к нормализации массы тела у данных больных отсутствуют. Лечение и профилактика ожирения, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, отличаются от терапии экзогенно-конституциональной формы заболевания. Метформин является одним из самых изученных лекарственных средств, способствующих нормализации массы тела у больных с психическими расстройствами, хотя у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением, по данным литературы, его применение не приводило к значимому снижению веса. Как следует из литературных источников, прием метформина пациентами с психическими расстройствами сопровождался снижением массы тела в среднем на 3[-6; 0] кг от исходной. Однако большинство исследований, посвященных данной тематике, отличаются недостаточно продолжительным периодом наблюдения, отсутствием сведений о способности препарата предотвращать увеличение массы тела.

В представленной работе применение метформина у больных с психическими расстройствами, получающих антипсихотики, продемонстрировало более выраженный эффект препарата, чем сообщается в литературе, — в 80% случаев удалось достичь снижения или стабилизации массы тела; у пациенток с ожирением и избыточным весом масса тела уменьшилась на 4 [-7; 0] кг по сравнению с исходными показателями. Важно, что у 44% больных, получавших метформин, снижение массы тела составило 5% и более от исходной. В ходе исследования получены данные, демонстрирующие способность метформина предотвращать увеличение массы тела у пациентов с нормальным весом при назначении антипсихотиков. Применение метформина в данной группе больных оправдано также в качестве профилактики нарушений углеводного обмена, ассоциированных с лечением антипсихотическими препаратами. Предполагается, что полученные результаты будут полезны как практикующим врачам-психиатрам, так и эндокринологам. Нормализация массы тела у больных с психическими расстройствами позволит улучшить комплаентность пациентов и их приверженность к проводимой психофармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов на базе ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

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

Участие авторов. Юнилайнен О.А. — разработка протокола исследования, сбор материала, обработка и интерпретация результатов, подготовка рукописи; Олейчик И.В. — разработка протокола исследо-

вания, интерпретация результатов, контроль и координация проведения исследования, внесение правок в рукопись; Баранов П.А. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи; Сизов С.В. — сбор материала, анализ результатов, подготовка рукописи; Старостина Е.Г. — анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка рукописи. 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. Шацберг А.Ф., Коул Д.О., ДеБаттиста Ч. *Руководство по клинической психофармакологии*. — М.: Медпресс-информ; 2014. — С. 175-180. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii*. Moscow: Medpress-inform; 2019. P. 175-180. (In Russ.)].
2. Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(7):665-679. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01038.x>
3. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-1696. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
4. Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилов Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов // *Фарматека*. — 2000. — Т. 2. — С. 15-19. [Gor'kov VA, Oleichik IV, Rayushkin VA, Churilov YuYu. Atipichnye neiroleptiki gruppy benzamidov. *Farmateka*. 2000;2:15-19. (In Russ.)].
5. Олейчик И.В., Баранов П.А. Современные подходы к лечению шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2012. — Т. 21. — №4. — С. 52-58. [Oleichik IV, Baranov PA. Sovremennye podkhody k lecheniyu shizofrenii i rasstroystv shizofrenicheskogo spektra. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(4):52-58. (In Russ.)].
6. Fiedorowicz J, Miller D, Jeffrey R, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(1):25-36. doi: <https://doi.org/10.2174/157340012798994867>
7. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007;24:481-485. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02092>
8. Prasenjit R, Khess C. Level of Insulin Resistance in Schizophrenia Patients and Its Association with Treatment with Antipsychotics. *J Neuropsychopharmacol Mental Health*. 2016;1(1):125-128.
9. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002;325(7358):243. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7358.243>
10. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2019. — Т. 28. — №2. — С. 65-69. [Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(2):61-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>
11. Weiden P, Mackell J, McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia Res*. 2004;66:51-57. doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00498-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X)
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
13. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2020;182(1):G1-G32. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>
14. 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>
15. De Hert M, Eramo A, Landsberg W, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in obese and nonobese patients with schizophrenia: a post hoc analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 27;11:1299-306. doi: [10.2147/NDT.S80479](https://doi.org/10.2147/NDT.S80479).
16. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of Metformin for Weight Management in Patients Without Type 2 Diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2008 June;(42): 817-826 doi: [10.1345/aph.1K656](https://doi.org/10.1345/aph.1K656).
17. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):457-461. doi: <https://doi.org/10.1370/afm.343>
18. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb; 100(2): 363-370. doi: [10.1210/jc.2014-3421](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3421).
19. Saenz A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD002966. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002966.pub3>
20. Giugliano D, Quattraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44:107-112. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00315466>
21. Venditti EM, Edelstein SL, et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682-690. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1605>
22. Terada T, Boulé NG. Does metformin therapy influence the effects of intensive lifestyle intervention? Exploring the interaction between first line therapies in the Look AHEAD trial. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2019;94:39-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.004>
23. Vatopoulou A, Tziomalos K. Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):207-211. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1701655>
24. Teeede H, Tassone EC, Piltonen T, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clinical Endocrinology*. 2019;91:479-489. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14013>
25. Asanka de Silva V, Suraweera C, Ratnatunga S, et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;(16):341. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1049-5>.
26. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu030>
27. Zhuo C, Xu Y, Liu S, et al. Topiramate and Metformin Are Effective Add-On Treatments in Controlling Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9(2):207-211. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01393>
28. Baptista T, Martínez J. Metformin for Prevention of Weight Gain and Insulin Resistance With Olanzapine: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Can J Psychiatry*. 2006;51(3):192-196. doi: <https://doi.org/10.1177/070674370605100310>

29. Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2017;47(2):8-21.
30. Aichhorn W, Gasser M, Weiss E, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics and Side Effects of Second Generation Antipsychotic Drugs. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2005;3(1):73-85. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159052773440>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., и соавт. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.* — М.: Медицинское информационное агентство; 2011. [Dedov II, Shestakova MV, et al. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.)].
32. Fleishhacker WW, Siu CO, Boden R, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013;16(5):987-995. doi: <https://doi.org/10.1017/S1461145712001241>
33. Корнеева М.Н., Поддубская Е.А., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. *Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: пособие.* — М.: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»; 2017. — 29 с. [Korneeva MN, Poddubskaya EA, Mardanov BU, Dudinskaya EN. *Rannie narusheniya uglevodnogo obmena v kardiologicheskoi praktike: posobie.* Moscow: FGBU Gosudarstvennyi nauchno-issledovatel'skii tsentr profilakticheskoi meditsiny; 2017. 29 p. (In Russ.)].
34. The DECODE Study Group. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care.* 2003;26(1):61-69. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.61>
35. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, et al. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(9):928-937. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1232>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Юнилайнен Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Yunilaynen, MD, PhD]; адрес: Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, д. 34 [address: 34 Kashirskoye, 115230 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4063-7183>; eLibrary SPIN: 3505-8142; e-mail: olga84J@yandex.ru

Олейчик Игорь Валентинович, д.м.н., профессор [Igor V. Oleichik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>; eLibrary SPIN: 9151-1015; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Сизов Степан Владимирович [Stepan V. Sizov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>; eLibrary SPIN: 9955-5631; e-mail: sizov.stepan@list.ru

Баранов Петр Александрович, к.м.н. [Petr A. Baranov, MD, PhD]; SPIN-код: 9362-4722; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>; e-mail: pab1960@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юнилайнен О.А., Олейчик И.В., Сизов С.В., Баранов П.А., Старостина Е.Г. 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. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yunilaynen OA, Oleichik IV, Sizov SV, Baranov PA, Starostina EG. 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. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12684>