

**Материалы конференции по проблеме психотропных препаратов, ожирения и сахарного диабета**

*Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. American Diabetes Association, American Psychiatric Association American Association of Clinical Endocrinologists North American Association for the Study of Obesity. Obesity Research. 2004, 12: 362-368. Англ.*

Лечение психотропными препаратами — важный компонент в терапии многих психических расстройств. Наиболее широкое распространение получили психотропные препараты второго поколения — атипичные нейролептики (АН), которые имеют ряд преимуществ перед своими предшественниками. Однако, накапливается все больше данных об увеличении массы тела, развитии сахарного диабета (вплоть до диабетического кетоацидоза), атерогенном изменении липидного профиля крови (увеличение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) при их использовании. Ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД-2) и дислипидемия являются ведущими факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), что обуславливает необходимость изучения влияния атипичных нейролептиков на их развитие.

Для выработки единого подхода к проблеме 19–21 ноября 2003 американская диабетологическая ассоциация, американская психиатрическая ассоциация, американская ассоциация клинических эндокринологов и североамериканская ассоциация по изучению ожирения провели совместную конференцию по проблеме психотропных препаратов, на которой были рассмотрены следующие вопросы:

**1. Использование психотропных препаратов в настоящее время.**

Первое поколение психотропных препаратов (классических нейролептиков) все еще широко доступно и эффективно при лечении таких продуктивных симптомов психозов, как галлюцинации и заблуждения. Однако, эти препараты не влияют на негативные симптомы (например, изъятия, апатии, бедность речи), познавательное поведение и аффективные нарушения. Кроме того, классические нейролептики в клинически эффективных дозах могут привести к разви-

тию экстрапирамидных расстройств (дистонические реакции, паркинсонизм, акатизия и поздняя дискинезия), что делает невозможным лечение ряда пациентов из-за развития субъективного дистресса и отсутствия приверженности к лечению.

Поиск более эффективных препаратов с менее серьезными побочными действиями привел к появлению атипичных нейролептиков, которые в клинически эффективных дозах не имеют вообще или имеют слабые экстрапирамидные влияния. Многие из них более эффективны, чем классические нейролептики по влиянию на негативные, познавательные и аффективные проявления психических заболеваний.

В целом, атипичные нейролептики обладают лучшей переносимостью и большей эффективностью, чем классические. За исключением клозапина, АН стали препаратами первой линии для лечения психических болезней.

**2. Распространенность ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и СД-2 среди больных, получающих атипичные нейролептики.**

В настоящее время нет данных о распространенности метаболических нарушений среди всех психиатрических больных, независимо от лечения препаратами. В ряде исследований показано, что распространенность СД-2 и ожирения среди лиц с шизофренией и эмоциональными нарушениями в 1,5 – 2,0 раз выше, чем в общей популяции. Некоторые особенности людей с шизофренией, например, сидячий образ жизни, могут внести свой вклад в развитие метаболических нарушений. Однако ни одно из исследований не изучало все главные факторы риска развития СД-2.

В целом, имеющиеся эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность ожирения, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД-2 у лиц с психическими заболеваниями. Результат ли это влияния самой болезни или ее лечения, не известно.

**3. Существует ли зависимость между использованием атипичных нейролептиков и частотой ожирения и диабета.**

Зависимость между приемом атипичных нейролептиков и развитием СД-2 была подтвержде-

на после сообщений о серьезных, иногда фатальных последствиях декомпенсации углеводного обмена. Различные исследования показали связь между приемом АН и ожирением.

**Ожирение.** Показано, особенно у пациентов с шизофренией, что лечение атипичными нейролептиками может способствовать быстрой прибавке массы тела в первые месяцы лечения, не стабилизирующейся иногда даже после 1 года терапии. Существуют различия по влиянию на прибавку массы тела среди АН.

Механизмы, ответственные за увеличение веса, неизвестны. Даже небольшое, хроническое нарушение энергетического баланса может через какое-то время привести к нарастанию массы тела. Ощущения голода и насыщения могут быть изменены у лиц, получающих атипичные нейролептики, из-за сродства этих препаратов к серотониновым, норадренергическим, дофаминовым и особенно гистаминовым H1-рецепторам, вовлеченным в регуляцию массы тела.

Увеличение веса и изменения в композиционном составе тела могут объяснить многие из метаболических осложнений, которые часто развиваются при терапии АН. Возможно прямое влияние препаратов на функцию  $\beta$ -клеток и действие инсулина в печени и мышцах.

**Диабет.** Многочисленные данные свидетельствуют о связи дебюта СД-2 с началом терапии АН и ухудшении течения СД-2. Чаше СД-2 развивался в течение нескольких недель после начала медикаментозного лечения. В некоторых случаях гипергликемия быстро проходила после прекращения приема препарата и появлялась вновь при повторном его назначении.

Большие ретроспективные исследования показали высокую распространенность диабета у пациентов, получающих атипичные нейролептики, которая различалась в зависимости от конкретного препарата.

Возможным механизмом развития гипергликемии является инсулинорезистентность (ИР). ИР может явиться следствием прибавки веса, изменением характера распределения жировой ткани в организме или прямого влияния препарата на чувствительные к инсулину ткани-мишени. Больные на оланзапине и клозапине име-

ли более высокие уровни инсулина натощак и в постпрандиальном периоде, чем пациенты, получавшие классические нейролептики, даже после коррекции массы тела. До настоящего времени у людей не выявлено неблагоприятного влияния психотропного лечения на функцию  $\beta$ -клетки, но эта проблема не была изучена у лиц с психическими заболеваниями.

**Дислипидемия.** Атипичные нейролептики оказывают влияние на липидный спектр крови. Предполагается, что изменения в липидном спектре происходят в связи с изменением массы тела.

**Оценка риска.** Несмотря на описанные неблагоприятные эффекты, при выборе психотропного препарата нужно рассмотреть множество факторов, таких как природа и симптомы психического расстройства, эффективность и приверженность предшествующему медикаментозному лечению, наличие соматических заболеваний и др. Также необходимо учитывать и риск развития ожирения, СД-2 и дислипидемии.

Однако, в некоторых случаях польза от проводимой терапии может перевесить потенциальный риск метаболических нарушений для конкретного пациента. Например, клозапин имеет преимущества у нечувствительных к лечению пациентов и лиц с высоким риском суицидального поведения.

#### 4. Наблюдение за пациентами и лечение при развитии СД-2.

Учитывая возможность развития серьезных метаболических осложнений, пациенты перед назначением атипичных нейролептиков должны пройти скрининг и в дальнейшем находиться под постоянным врачебным контролем.

Скрининг включает:

- Анамнез заболевания и наследственность по СД-2, ожирению, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ) или другим сердечно-сосудистым заболеваниям;
- Вес и рост (для расчета ИМТ);
- Окружность талии (на уровне пупка);
- Артериальное давление (АД);
- Определение глюкозы и липидного профиля крови натощак.

Эти данные позволят определить, имеет ли пациент избыточную массу тела или ожирение; НТГ или СД-2; артериальную гипертонию или дислипидемию. При выявлении любой из этих проблем необходимо начинать лечение, по возможности специалистами соответствующего профиля.

Всем пациентам с избыточным весом или ожирением необходимо дать рекомендации по правильному питанию и физической активности.

**Наблюдение.** Масса тела пациента измеряется через 4, 8, 12 недель и далее ежеквартально после начала или коррекции терапии АН. При прибавке 5 % от начального веса на любом этапе лечения нужно рассмотреть возможность замены препарата. Резкого прекращения приема антипсихотического препарата рекомендуется избегать, безопасным является постепенное снижение дозировки до полной его отмены. Начальная доза и темп увеличения дозы следующего препарата определяется его особенностями. С особой тщательностью рассматривается вопрос о прекращении терапии клозапином из-за возможности серьезных психических осложнений.

Уровни глюкозы, липидов натощак и АД также должны быть оценены спустя 3 месяца после начала антипсихотического лечения. Затем АД и уровни глюкозы необходимо определять ежегодно и чаще у больных с более высоким риском развития СД-2 или АГ. У пациентов с нормальным профилем липидов их определение проводится каждые 5 лет, при клинических проявлениях — чаще.

Риск развития СД-2 на терапии атипичными нейролептиками у детей и подростков изучен мало. Однако, принципы ведения пациентов с психическими заболеваниями в детском возрасте не отличаются от таковых у взрослых.

Таким образом, рекомендуется:

- в начале терапии атипичными нейролептиками учитывать риск развития метаболических осложнений;
- обучение пациента и его родственников;
- начальный скрининг;
- регулярное наблюдение;
- при необходимости, направление к соответствующим специалистам.

## 5. Исследования, необходимые для оценки связи между психотропной терапией, увеличением веса, дислипидемией и СД-2

В настоящее время недостаточно рандомизированных, хорошо спланированных исследований у пациентов с различными психическими заболеваниями. Определены основные направления, на которых должны сосредоточиться будущие исследования.

**Резюме.** Атипичные нейролептики показаны широкому кругу больных с психическими заболеваниями. Как все лекарственные препараты, АН имеют нежелательные побочные эффекты, к которым в первую очередь относят риск развития ожирения, СД-2 и дислипидемии. Причины развития метаболических нарушений до конца не изучены, однако, среди пациентов, получающих атипичные нейролептики, их распространенность коррелирует с увеличением массы тела.

Ожирение, СД-2 и дислипидемия тесно связаны между собой, и частота их встречаемости отличается в зависимости от используемого препарата. Прием клозапина и оланзапина коррелирует с самой большой прибавкой массы тела и самым частым возникновением СД-2 и дислипидемии. Рисперидон и кветиапин имеют промежуточные эффекты. Арипипразол и zipразидон ассоциируются с наименьшей прибавкой в весе, низкой частотой СД-2 и дислипидемий, хотя они не использовались так интенсивно, как другие препараты.

Таким образом, выбор атипичного нейролептика для определенного пациента зависит от многих факторов. При его назначении рекомендуется провести начальный скрининг пациента и контролировать его состояние в дальнейшем, что позволит уменьшить риск развития ИБС, СД-2 и его осложнений.

А.А. Плохая