

ИНДУЦИРОВАННАЯ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИБАВКА В ВЕСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ: МЕТА-АНАЛИЗ¹

Ц. Тек, С. Куцукгонцу, С. Гулоксуз, С.В. Вудс, В.Х. Срихари, А. Аннамалай

США

Во введении авторы отмечают, что лица, страдающие шизофренией и расстройствами шизофренического спектра умирают в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [8, 55]. Причем это обстоятельство объясняется не только суицидами пациентов, но и выявляемым у них высоким уровнем заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [24]. Отмечается, что главными факторами риска развития болезней ССС у этого контингента является курение и ожирение, приводящее ко многим соматическим расстройствам, включая диабет. В предшествующих работах авторы показали, что риск развития заболеваний ССС практически удваивается в первый год после развития психотического состояния [49]. В этот период весьма редко проводятся меры профилактики соматических заболеваний, хотя ранее было продемонстрировано, что влияние повышенного веса на кардиоваскулярную патологию у больных шизофренией почти в 2 раза выше в сравнении с общей популяцией [43]. Несомненен вклад в появление у больных избыточного веса малоподвижного образа жизни и особенностей питания, однако значительную роль играет и применение антипсихотиков [5, 30, 36].

Авторы подчеркивают, что предотвращение быстрого набора веса должно быть обязательным компонентом программы раннего вмешательства при психозах. В работе D.V. Alison и соавт. [2] было показано, что прибавка веса чаще развивается при использовании антипсихотиков второго поколения по сравнению с традиционными нейролептиками². Последующие исследования, однако, не подтвердили данного вывода: прибавка веса отмечается и при использовании антипсихотиков первого поколения [28, 38]. Единственный мета-анализ, специально посвященный индуцированной лечением (без дифференциации влияния отдельных препаратов) прибавке веса пациентов с первым психотическим эпи-

зодом, выявил рост массы тела больных в среднем на 4,85 кг при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 1,97 [53]. При этом указывалось, что вес увеличился и без использования антипсихотиков.

Авторы реферируемой статьи осуществили мета-анализ публикаций, посвященных прибавке веса у больных с первым психотическим эпизодом, появившихся в печати в период с 1950 года по август 2014 года. В исследование включались работы, касающиеся больных старше 15 лет (чтобы уменьшить влияние естественной прибавки массы тела в процессе роста организма), которые ранее не получали антипсихотическую терапию или ее длительность не превышала 16 недель и наблюдавшихся во внебольничных условиях (с целью исключить влияния фактора питания в больнице). Работа проводилась в соответствии с рекомендациями руководства по написанию обзоров и мета-анализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) [33].

Авторы указывают на отсутствие плацебо-контролируемых исследований антипсихотиков у больных с первым психотическим эпизодом, в связи с чем выборка «продромальных пациентов», получавших плацебо в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [31, 57], использовалась как контрольная. В этих случаях при длительности назначения плацебо до 12 недель, средняя прибавка в весе составляла $0,31 \pm 1,99$ кг, ИМТ изменился на $-0,1 \pm 0,72$, число лиц, у которых увеличение веса было клинически значимым ($>7\%$) – 3,4%. Для участников с длительностью приема плацебо 13–52 недели: $1,95 \pm 7,03$ кг; $0,5 \pm 2,34$ и 26,3% соответственно.

Авторы провели также отдельный анализ «западных» (США, Великобритания, Испания) и «азиатских» исследований (Япония, Китай, Корея, Сингапур).

Первоначально по теме мета-анализа было выявлено 3 059 статей (поиск в базах данных PubMed, PsycINFO и Web of Science), число которых после скрининга абстрактов сократилось до 760. Анализ полнотекстовых публикаций этих работ позволил 732 из них отклонить (в 451 работе не были отдельно выделены пациенты с первым психотическим эпизодом, в 220 – не указывались данные по динамике веса больных, в 9 – не отмечалось предшествующее лечение антипсихотиками, в 30 – терапия осуществлялась в стационарных условиях и в 22 – были пред-

¹ Расширенный реферат статьи Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V. H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications // Early Intervention in Psychiatry. 2015. Article first published online: DOI: 10.1111/eip.12251

² Следует отметить, что, результаты этого исследования продемонстрировали также весьма заметные различия и среди атипичных антипсихотиков: при применении клозапина вес увеличивался в среднем на 4,45 кг, оланзапина – на 4,15 кг, сертиндола – на 2,92 кг, рисперидона – на 2,10 кг и zipрасидона – на 0,04 кг (ред.).

ставлены уже учтенные данные, полученные из других публикаций). Таким образом, было отобрано 28 работ, в которых описывалось 52 терапевтических подхода. Общее количество пациентов составило 4 139 человек (2 594 муж. и 1 545 жен.). Пять исследований были двойными слепыми [15, 27, 37, 47, 62], 1 – одностороннее слепое [22], и 22 – открытые [13, 14, 18, 19, 20, 25, 32, 35, 38, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 59, 61]. Двенадцать исследований (42,8%) были спонсированы фармацевтическими компаниями, шесть (21,4%) – получили финансовую поддержку институциональными или правительственными агентствами и 3 (10,7%) – совместно фармацевтическими компаниями и институциональными агентствами. Шесть исследований проводились независимо.

Анализ результатов краткосрочной терапии (не более 12 недель) базировался на изучении 21 исследования. Различие с плацебо в отношении прибавки веса для всего терапевтического пула составило 3,22 кг (доверительный интервал (ДИ) = 1,65–4,80; $p < 0,001$). Единственным препаратом, при применении которого изменение веса пациентов не отличалось от плацебо, был зипрасидон.

Значимых различий между результатами, приводимыми в публикациях, поддерживаемыми фармацевтическими компаниями и финансируемыми из других источников выявлено не было. Средний уровень прибавки веса был выше ($P = 0,002$) в «западных» исследованиях (4,17 кг; ДИ = 3,38 – 4,96) по сравнению с «азиатскими» (1,36 кг; ДИ = – 0,25–2,99). Мета-регрессионный анализ показал, что большая длительность назначения оказывает влияние на прибавку веса.

Средний уровень увеличения ИМТ (анализировался в 11 исследованиях краткосрочной терапии) при назначении антипсихотиков по сравнению с плацебо составлял 1,46 (ДИ = 0,90–2,03; $P < 0,001$). Не было выявлено различий между полученными результатами динамики ИМТ в различных регионах («западном» или «азиатском»), а также в зависимости от источника финансовой поддержки. Кроме того, не была выявлена связь между изменениями ИМТ и его исходным уровнем.

При длительности антипсихотической терапии более 12 недель (13 исследований, из которых только 3 продолжались менее 1 года) отличие увеличения массы тела от плацебо составляло в среднем 5,30 кг (ДИ = 2,87–7,74; $P < 0,001$). Наибольшая прибавка веса отмечалась при использовании оланзапина – 9,34 кг (ДИ = 5,55–13,12; $P < 0,001$) и клозапина – 7,19 кг (ДИ = 0,28–14,09; $P = 0,041$). Единственным препаратом, при котором отмечалась потеря веса, был перфеназин (–0,41 кг; ДИ = –9,84 – 9,02).

В более длительных исследованиях прибавка веса пациентов была выше. Влияние региона исследования, источника его финансирования и исходного веса обследуемых на его изменение не было статистически значимым.

Среднее значение ИМТ было выше на 1,86 (ДИ = 0,89–2,83; $P < 0,001$) в группе пациентов, длительно принимавших антипсихотики, по сравнению с получавшими плацебо (8 исследований). Наибольшие различия обнаруживались в группе оланзапина – 2,71 (ДИ = 2,87–7,74; $P < 0,001$), кветиапина – 2,20 (ДИ = 0,37–4,02; $P < 0,001$) и рисперидона – 1,85 (ДИ = 0,88–2,83; $P < 0,001$). Отмечалась тенденция к увеличению ИМТ у пациентов, получавших галоперидол – 1,90 (ДИ = –0,31–4,08; $P = 0,09$).

Значимых различий исследуемых показателей в зависимости от региона исследования, источника финансовой поддержки и исходного уровня ИМТ выявлено не было.

Авторами дополнительно был проведен анализ публикаций, в которых сообщалось о пациентах, прибавка веса которых превышала 7% от исходного уровня. Подобные результаты были приведены в 3 краткосрочных [15, 59, 61] и 4 долгосрочных исследованиях [13, 37, 38, 56]. Было показано значительное по сравнению с плацебо влияние антипсихотиков на подобное изменение веса ($P = 0,002$). Из всех включенных в анализ препаратов процент изменения веса, сходный с плацебо обнаруживался только у зипрасидона. Не было выявлено влияния на полученные результаты (увеличение веса свыше 7% от первоначального) источника финансирования исследования, длительности проведения терапии, а также исходного веса.

Подводя итоги, авторы отмечают, что применение большинства антипсихотиков способствует увеличению веса пациентов с первыми психотическими приступами. При этом прибавка веса связана с длительностью использования препаратов. Кроме того, антипсихотики в большей степени способствовали прибавке веса в «западной» популяции по сравнению с «азиатской».

В краткосрочных исследованиях прибавка веса у больных, получавших зипрасидон, аналогична таковой при применении плацебо. Указывается, что для подобного заключения в отношении долгосрочного лечения необходимо проведение дополнительных исследований. При этом авторы высказывают предположение о сохранении данного результата, поскольку длительное лечение зипрасидоном больных на более отдаленных этапах шизофрении не сопровождалось существенной прибавкой веса. Возможное фармакологическое объяснение этого феномена состоит в том, что препарат блокирует обратный захват норадреналина, что отличает его от других атипсихотиков [9].

Галоперидол у больных с первым психотическим эпизодом (в отличие от длительно текущей шизофрении) способствует прибавке веса как при непродолжительном, так и при длительном назначении. Аналогично этому, арипипразол, который, по данным предыдущих исследований, был нейтрален в отношении прибавки веса, по результатам реферруемого

мета-анализа, обнаружил свойство увеличивать вес у больных с первым психотическим эпизодом (в краткосрочных исследованиях). Однако наиболее существенной является прибавка веса, обнаруживаемая у пациентов, получающих оланзапин и клозапин.

В заключение авторы подчеркивают, что оценка риска повышения веса должна в обязательном порядке осуществляться при проведении фармакотерапии больным с впервые возникшими психотическими состояниями, в том числе, имея в виду профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams K.R., Gillies C.L., Lambert P.C. Meta-analysis of heterogeneously reported trials assessing change from baseline // *Stat. Med.* 2005. Vol. 24. P. 3823–3844.
2. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 1686–1696.
3. Álvarez-Jiménez M., González-Blanch C., Crespo-Facorro B. et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal // *CNS Drugs.* 2008. Vol. 22. P. 547–563.
4. Alvarez-Jimenez M., Gonzalez-Blanch C., Vazquez-Barquero J.L. et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. P. 1253–1260.
5. Baganz C.N., Norris J.M. A study of malnutrition in chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1943. Vol. 99. P. 534–541.
6. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. P. 1–19.
7. Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis // *Br. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 172. P. 53–59.
8. Chwastiak L.A., Tek C. The unchanging mortality gap for people with schizophrenia // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 590–592.
9. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G., Reeves K.R., Harrigan E.P., Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group // *Neuropsychopharmacology.* 1999. Vol. 20. P. 491–505.
10. Daumit G.L., Dickerson F.B., Wang N.Y. et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 1594–1602.
11. Deng C., Weston-Green K., Huang X.-F. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34. P. 1–4.
12. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ.* 1997. Vol. 315. P. 629–634.
13. Fleischhacker W.W., Siu C.O., Boden R., Pappadopulos E., Karayal O.N., Kahn R.S. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16. P. 987–995.
14. Gasquet I., Haro J.M., Novick D., Edgell E.T., Kennedy L., Lepine J.P. Pharmacological treatment and other predictors of treatment outcomes in previously untreated patients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 199–205.
15. Grootens K.P., van Veelen N.M., Peuskens J. et al. Ziprasidone vs. olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37. P. 352–361.
16. He M., Deng C., Huang X.F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain // *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27. P. 423–434.
17. Higgins J.P.T., Green S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
18. Hori H., Ueda N., Yoshimura R. et al. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study // *World. J. Biol. Psychiatry.* 2009. Vol. 10. P. 741–745.
19. Huq Z.U. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. P. 220–224.
20. Ingole S., Belorkar N.R., Waradkar P., Shrivastava M. Comparison of effects of olanzapine and risperidone on body mass index and blood sugar level in schizophrenic patients // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 53. P. 47–54.
21. Jean-Baptiste M., Tek C., Liskov E. et al. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 96. P. 198–205.
22. Josiassen R.C., Shaughnessy R.A., Filymer D.M. et al. Early intervention with second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: results of an 8-week naturalistic study // *Early Interv. Psychiatry.* 2010. Vol. 4. P. 57–63.
23. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 393–403.
24. Lahti M., Tiihonen J., Wildgust H. et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42. P. 2275–2285.
25. Lee H.Y., Ham B.J., Kang R.H. et al. Trial of aripiprazole in the treatment of first-episode schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 64. P. 38–43.
26. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* 2013. Vol. 382. P. 951–962.
27. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs. chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28. P. 995–1003.
28. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
29. Liu J., Sun J., Shen X. et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine // *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2014. Vol. 26. P. 88–94.
30. Lovell K., Wearden A., Bradshaw T. et al. An exploratory randomized controlled study of a healthy living intervention in early intervention services for psychosis: the INTERvention to encourage ACTivity, improve diet, and reduce weight gain (INTERACT) study // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75. P. 498–505.
31. McGlashan T.H., Zipsursky R.B., Perkins D. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 790–799.
32. McGorry P.D., Cocks J., Power P., Burnett P., Harrigan S., Lambert T. Very low-dose risperidone in first-episode psychosis: a safe and effective way to initiate treatment // *Schizophr. Res. Treatment.* 2011. P. 631–690.
33. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *BMJ.* 2009. Vol. 339. P. 25–35.
34. Ninomiya Y., Miyamoto S., Tenjin T. et al. Long-term efficacy and safety of blonanserin in patients with first-episode schizophrenia: a 1-year open-label trial // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 68. P. 841–849.
35. Ou J.J., Xu Y., Chen H.H. et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia // *Psychopharmacology.* 2013. Vol. 225. P. 627–635.
36. Padmavati R., McCreadie R.G., Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 121. P. 199–202.
37. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 111. P. 9–16.
38. Perez-Iglesias R., Crespo-Facorro B., Martinez-Garcia O. et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 99. P. 13–22.
39. Perez-Iglesias R., Ortiz-Garcia de la Foz V., Martinez Garcia O. et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of

- psychosis // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159. P. 90–94.
40. Pfizer I. Goedon Prescribing Information, 2014 [Updated 2014 January, 2014; cited 8 August 2014.] Available from URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=584>
 41. Rasmussen H., Ebdrup B.H., Oranje B., Pinborg L.H., Knudsen G.M., Glenthøj B. Neocortical serotonin_{2A} receptor binding predicts quetiapine associated weight gain in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. P. 1729–1736.
 42. Ratliff J.C., Barber J.A., Palmese L.B., Reutenauer E.L., Tek C. Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18. P. 2398–2400.
 43. Ratliff J.C., Palmese L.B., Reutenauer E.L., Srihari V.H., Tek C. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness // *Psychosomatics*. 2013. Vol. 54. P. 67–73.
 44. Ratliff J.C., Palmese L.B., Tonizzo K.M., Chwastiak L., Tek C. Contingency management for the treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled pilot study // *Obes. Facts*. 2012. Vol. 5. P. 919–927.
 45. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 125. P. 169–179.
 46. Sanz-Fuentenebro J., Taboada D., Palomo T. et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: results after one year // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 149. P. 156–161.
 47. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 947–953.
 48. Sengupta S.M., Klink R., Stip E., Baptista T., Malla A., Joober R. Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 80. P. 131–133.
 49. Srihari V.H., Phutane V.H., Ozkan B. et al. Cardiovascular mortality in schizophrenia: defining a critical period for prevention // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 146. P. 64–68.
 50. Strassnig M., Miewald J., Keshavan M., Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 93. P. 90–98.
 51. Stroup T.S., McEvoy J.P., Ring K.D. et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP) // *Am. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 168. P. 947–956.
 52. Takahashi H., Oshimo T., Ishigooka J. Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug naïve patients with schizophrenia: an open-label trial // *Clin. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 32. P. 149–150.
 53. Tarricone I., Ferrari Gozzi B., Serretti A., Grieco D., Berardi D. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. P. 187–200.
 54. Tauscher-Wisniewski S., Kapur S., Tauscher J. et al. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 992–997.
 55. Tihihon J., Lonnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 620–627.
 56. Vinay H.R., Sundar G.S.K., Behere R.V. et al. Effect of risperidone on metabolic parameters in antipsychotic-naïve schizophrenia: a prospective one year follow-up study // *Asian J. Psychiatr.* 2011. N 4. P. 73–74.
 57. Woods S.W., Breier A., Zipursky R.B. et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 54. P. 453–464.
 58. Yap H.L., Mahendran R., Lim D. et al. Risperidone in the treatment of first episode psychosis // *Singapore Med. J.* 2001. Vol. 42. P. 170–173.
 59. Zalsman G., Carmon E., Martin A., Bensason D., Weizman A., Tyano S. Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 13. P. 319–327.
 60. Zhang J.Y., Kowal D.M., Nawoschik S.P., Lou Z., Dunlop J. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms // *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 71. P. 521–529.
 61. Zhao T., Park T.W., Yang J.C. et al. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis: an 8-week, open-label, multicenter trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27. P. 184–190.
 62. Zipursky R.B., Gu H., Green A.I. et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 537–543.

ИНДУЦИРОВАННАЯ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИБАВКА В ВЕСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ: МЕТА-АНАЛИЗ

Ц. Тек, С. Куцукгонцу, С. Гулоксуз, С.В. Вудс, В.Х. Срихари, А. Аннамалай

Всесторонний поиск литературы позволил выявить 28 статей, посвященных динамике веса и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с первыми психотическими эпизодами (ППЭ), получающими антипсихотическую (АП) терапию. Авторы осуществили мета-анализ влияния краткосрочного и долгосрочного лечения на средний вес и ИМТ больных, получающих АП по сравнению с плацебо. Кроме того, было проведено сравнение между подгруппами пациентов и мета-регрессионный анализ влияния на динамику веса и ИМТ региона («азиатский» или «западный»), источника финансовой поддержки, а также исходного веса и ИМТ.

По сравнению с плацебо индуцированная АП средняя прибавка веса для краткосрочных исследований составила 3,22 кг, ИМТ – 1,4 пункта;

для долгосрочных – 5,30 кг и 1,86 пункта ИМТ. Прибавка веса коррелировала с длительностью терапии. При проведении АП терапии большее увеличение веса отмечалось у пациентов из «западной» выборки по сравнению с «азиатской». Применение большинства АП препаратов, за исключением ziprasidona, было связано со статистически значимой прибавкой веса и увеличением ИМТ у больных с ППЭ. Оланзапин и клозапин обуславливали наиболее высокую прибавку веса по сравнению с плацебо. Рано возникающий и длительный эффект увеличения веса и ИМТ у различных АП препаратов должен учитываться клиницистами.

Ключевые слова: галоперидол, ожирение, побочный эффект, шизофрения, этническая принадлежность.

ANTIPSYCHOTIC-INDUCED WEIGHT GAIN IN FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS PATIENTS: A META-ANALYSIS OF DIFFERENTIAL EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS

C. Tek, S. Kucukgoncu, S. Guloksuz, S.W. Woods, V.H. Srihari, A. Annamalai

A comprehensive literature search identified 28 articles that reported data on Antipsychotic (AP)-specific weight or body mass index (BMI) change in the first-episode psychosis (FEP). Authors conducted a meta-analysis of short- and long-term mean weight and BMI differences between placebo and AP medications. Authors also performed sub-group and meta-regression analysis to examine weight, BMI outcomes and their relationship with location (Asian vs. Western), sponsorship and baseline weight and BMIs.

Compared to placebo, AP-caused mean weight gain was 3.22 kg and 1.4 points BMI in the short-term, and 5.30 kg and 1.86 points BMI in the long

term. Weight gain was associated with duration of AP use. AP medications were associated with more weight gain in Western samples as opposed to Asian samples. Most AP medications were associated with significant body weight gain and BMI increase in FEP patients, except for ziprasidone. Olanzapine and clozapine caused the highest weight gain compared to placebo. Early and continuing effects of various AP medications on weight gain and BMI increase should be taken into consideration by clinicians.

Key words: ethnicity, haloperidol, obesity, schizophrenia, side-effect.

Автор для переписки:

Dr Cenk Tek – Department of Psychiatry, Yale University, 34 Park Street, Room 10, New Haven, CT 06519, USA. Email: cenk.tek@yale.edu

КОММЕНТАРИИ

Мета-анализ С.Тек и соавт. систематизирует имеющиеся данные в отношении влияния антипсихотической терапии на динамику веса пациентов с впервые возникшими психотическими состояниями. Интерес данной публикации состоит в выделении подгруппы больных на начальных этапах заболевания, чувствительность которых к проводимой терапии (как в отношении ее эффективности, так и переносимости) может отличаться от таковой у длительно болеющих пациентов.

Полученные в мета-анализе результаты отчасти подтвердили это предположение, в частности, в отношении возможной прибавки веса у больных, получающих галоперидол и арипипразол (в случае арипипразола, по крайней мере, в отношении первых 12 недель лечения), что расходится с данными о переносимости подобной терапии у длительно болеющих пациентов. В остальных случаях полученные результаты соответствуют широко известным данным в отношении распределения препаратов по влиянию на вес: клозапин и оланзапин являются потенциально наиболее способствующими прибавке веса; на другом полюсе находится зипрасидон, увеличение массы тела при применении которого не отличается от плацебо.

Несмотря на однозначность сделанных выводов, некоторые из полученных в мета-анализе результатов нуждаются в более подробной интерпретации. В частности, заслуживает рассмотрения факт отсутствия значимого влияния исходного индекса массы тела на его изменение в процессе лечения антипсихотиками. Это создает дополнительные трудности в выборе препарата, поскольку лишает врача ориентира на показатели массы тела до начала терапии (оказываются несостоятельными умозрительные рекомендации не назначать наиболее «опасные» в отношении риска развития ожирения препараты пациентам с исходно высоким весом при допустимости их применения у пациентов с дефицитом массы тела).

Кроме того, обращает на себя внимание неоднородность анализируемого материала, о чем указыва-

ется в тексте обзора. Действительно, представленные в работе доверительные интервалы имеют чрезвычайно широкие границы (доверительные пределы), что указывает на потенциально выраженные колебания результатов (и, в конечном итоге, их слабую предсказуемость) в каждом отдельном случае. Таким образом, становятся очевидны сложности принятия решения о назначении того или иного психотропного средства конкретному пациенту.

Любой мета-анализ, являясь высоко доказательным методом исследования, тем не менее, имеет свои ограничения. К ним, в частности, следует отнести тот факт, что обработка приводимых в публикациях результатов ограничена представленными данными, которые могут (и зачастую являются) неполными. Анализируя потенцированную антипсихотиками динамику веса пациента, нельзя не оценивать многие другие показатели, включая особенности влияния препаратов на метаболизм углеводов и липидов, что осталось вне рамок данного обзора. Их изменение может служить ранним предиктором развивающихся негативных процессов, в том числе приводящих к ожирению, что позволяет вносить коррективы в лечение больных, в том числе на начальных этапах заболевания.

В заключение, следует отметить, что представленные в мета-анализе С.Тек и соавт. данные создают дополнительные возможности для обоснованного выбора терапии больных с впервые возникшими психотическими состояниями. Задачей дальнейших исследований является разработка индикаторов для персонализированного лечения пациентов, в том числе на основе изучения маркеров эффективности и переносимости препаратов при осуществлении комплексной биопсихосоциальной терапии, включающей как психофармакотерапию, так и широкий спектр психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий.

*Профессор Шмуклер А.Б.
Московский НИИ психиатрии – филиал
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского»
Минздрава России*