Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №8, с. 13–20
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 8, pp. 13–20
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113

Метаболический синдром в клинической психиатрической практике

© Н.Н. ПЕТРОВА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Представлен обзор литературы в базах данных PubMed и Google Scholar. В анализ включались рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи по метаболическому синдрому (МС) у пациентов с шизофренией. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В обзоре обосновывается актуальность проблемы МС, раскрывается понятие и обсуждаются его критерии, приводятся данные о распространенности МС у пациентов с шизофренией, обсуждаются взаимосвязи МС и шизофрении, МС и когнитивных нарушений при шизофрении, описаны метаболические изменения у пациентов с первым эпизодом психоза или ранней стадией шизофрении. Приводятся рекомендации по терапевтической тактике при развитии метаболического синдрома у больных шизофренией.

Ключевые слова: *метаболический синдром, шизофрения, терапевтическая тактика.*

Информация об авторе:
Петрова Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208
Автор, ответственный за переписку: Петрова Н.Н. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

Как цитировать:
Петрова Н.Н. Метаболический синдром в клинической психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):13–20. https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113

Metabolic syndrome in clinical psychiatric practice

© N.N. PETROVA

Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

A literature review in PubMed and Google databases was performed. Inclusion criteria: randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on metabolic syndrome (MS) in patients with schizophrenia. Exclusion criteria: articles of poor quality. The terminology of the article corresponds to that used in the publications included in the review. The review substantiates the relevance of the problem of MS, discloses the concept and discusses its criteria, provides data on the prevalence of MS in patients with schizophrenia, discusses the relationship between MS and schizophrenia, MS and cognitive impairment in schizophrenia, and describes metabolic changes in patients with a first episode of psychosis or early stage schizophrenia. Recommendations on therapeutic tactics in the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia are given.

Keywords: *metabolic syndrome, schizophrenia, therapeutic tactics.*

Information about the author:
Petrova N.N. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208
Corresponding author: Petrova N.N. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

To cite this article:
Petrova NN. Metabolic syndrome in clinical psychiatric practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):13–20. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113

Понятие метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) — это симптомокомплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обменов, а также регуляции артериального давления и функции эндотелия, в основе развития которых лежит инсулинорезистентность (ИР) — снижение чувствительности тканей к инсулину [1]. Согласно определению ВОЗ и Национальной образовательной программе США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых лиц, МС — это комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [2].

Частота МС в популяции составляет 20–40% [3]. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [4].

У пациентов с МС и ишемической болезнью сердца смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 5 раз у женщин и в 2 раза у мужчин [5], а инфаркт миокарда и инсульт развиваются в 3,5 раза чаще [6].

Основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [4]. Следует отметить, что в понятие «метаболический синдром» не входят изменения уровня таких гормонов, регулирующих метаболизм, как кортизол, гормон роста и пролактин.

Основоположником современной концепции МС считается американский ученый G. Reaven, предложивший в 1988 г. патофизиологическую модель развития МС, в которой ключевым фактором возникновения данного состояния был назван феномен ИР [7]. Спустя 10 лет G. Reaven [8] публикует обновленную версию концепции патогенеза МС («Х-синдром: 10 лет спустя»), в которой вторым ключевым звеном развития МС, помимо ИР, называет абдоминальное ожирение. «Синдромом Х», или МС, объясняются взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии с общим патогенетическим механизмом и снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина, т.е. ИР [8].

Под термином ИР понимают снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. В основе ИР лежат различные генетические дефекты, ответственные за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты). В норме происходят аутофосфориляция рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора (IRS-1 и -2). Молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), стимулирующую транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 через мембрану клетки, что обеспечивает активацию метаболических и митогенных эффектов инсулина [9]. У больных с ИР и СД2 нарушается транслокация переносчика глюкозы, а также экспрессия других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов, включая мутации генов гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, разобщающего протеина и др. Показано, что избыточная жировая ткань, обладающая ауто-, пара- и эндокринной функцией, служит основой для развития и прогрессирования ИР и сама способна секретировать большое количество цитокинов и вазоактивных веществ. На сегодняшний день наиболее изученными являются лептин и адипонектин. К медиаторам хронического подострого воспаления также относятся ФНО-α, С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ)-1, -6 и -8 [10].

Впервые диагностические критерии МС были сформулированы ВОЗ в 1998 г. В настоящее время альтернативные критерии диагностики МС предложены разными организациями. С учетом сохраняющихся разногласий в трактовке определения МС, в ноябре 2009 г. было опубликовано предварительное совместное заключение IDF (International Diabetes Federation), Национального института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute — NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — AHA), Всемирной кардиологической федерации (World Heart Federation — WHF), Международного общества по изучению атеросклероза (International Atherosclerosis Society — IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity — IASO). В результате IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS и IASO в 2009 году выделили унифицированные критерии диагностики МС [11]. При наличии любых 3 критериев из перечисленных ниже диагностируется МС:

1) увеличение окружности талии (ОТ): специфично по полу, стране, этнической группе (для европеоидов ОТ ⩾94 см для мужчин и ⩾80 см для женщин);
2) повышенный уровень триглицеридов (ТГ): ⩾1,7 ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;
3) пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП): <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин или специфическое лечение данного нарушения;
4) повышенный уровень артериального давления (АД): систолическое АД ⩾130 мм рт.ст., диастолическое АД ⩾85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
5) повышенная гликемия натощак: ⩾5,6 ммоль/л или медикаментозная.

Согласно отечественным рекомендациям, предложенным Всероссийским научным обществом кардиологов, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [3]. Основным признаком служит центральный (абдоминальный) тип ожирения — ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. К дополнительным критериям относятся:

— АГ (АД ⩾ 140/90 мм рт.ст.);
— повышение уровня триглицеридов (⩾1,7 ммоль/л);
— снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин);
— повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л;
— гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ⩾6,1 ммоль/л);
— нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах ⩾7,8 и ⩽11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2 из дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС.

Российскими экспертами при диагностике МС рекомендовано учитывать содержание ЛПВП, ТГ и ЛПНП,

в то время как в большинстве зарубежных рекомендаций содержание ЛПНП не учитывается. Уровень общего холестерина при метаболическом синдроме может меняться незначительно и не служит критерием диагностики. Среди состояний, ассоциированных с МС, можно выделить микроальбуминурию, гиперкоагуляционный синдром, гиперурикемию/подагру, апноэ во сне (синдром обструктивного апноэ сна), гипертрофию левого желудочка с нарушением диастолической функции, жировую дистрофию печени, остеопороз, синдром поликистозных яичников, преждевременный атеросклероз различной локализации с развитием ишемической болезни сердца [4, 12].

Патогенез МС остается неясным, однако резистентность к инсулину и центральное ожирение считаются наиболее важными его причинами. Абдоминальный жир, в отличие от подкожного, синтезирует провоспалительные цитокины. Гормональная активность абдоминальной жировой ткани играет важную роль в развитии связующего звена всех компонентов МС — резистентности к инсулину. Кроме того, адипокины участвуют в формировании и других компонентов этого симптомокомплекса — АГ, СД2 и дислипидемии [13].

Одним из полезных инструментов для изучения МС является метаболомика [14]. I. Surowiec и соавт. [15] выделили несколько метаболитов, связанных с МС: индексы жировой дистрофии печени (FLI) и висцерального ожирения (VAI), которые служат ранними предикторами МС. Как потенциальный биомаркер МС рассматриваются ацилкарнитины, которые необходимы для транспорта жирных кислот через мембрану митохондрий для β-окисления и положительно коррелируют с уровнями глюкозы натощак. Кетокислоты (альфа-кетоглутаровая, молочная и пировиноградная кислоты) также коррелируют с МС. Важно отметить, что высокие уровни лактата как продукта окисления пировиноградной кислоты свидетельствуют об окислительном стрессе. Триглицериды прямо коррелируют с МС, в то время как триацилглицерол имеет обратную корреляцию с несколькими компонентами синдрома [15]. Уровень метаболита кишечных бактерий триметиламин-N-оксида (trimethylamine-N-oxide (TMAO)) коррелирует с FLI и VAI, а также с индексом массы тела (ИМТ) [16]. Уровень L-карнитина был связан с нормальным уровнем глюкозы у больных МС, тогда как уровень ТМАО — с гипергликемией [17]. Высокие уровни многих аминокислот (например, валина) при МС связаны с окислительным стрессом [18]. Более высокие концентрации ацилкарнитинов в крови связаны с ожирением, ИР и СД2. В экспериментальном исследовании *in vitro* M. Aichler и соавт. [19] продемонстрировали, что высокие концентрации ацилкарнитина вызывают дисбаланс между синтезом и секрецией инсулина, что способствует развитию дисфункции бета-клеток в ткани поджелудочной железы. Фосфатидилхолин значительно повышен у пациентов с МС и имеет положительную корреляцию с окружностью талии, уровнем глюкозы в плазме, свободными жирными кислотами и уровнями триглицеридов, а также с провоспалительными маркерами, такими как ИЛ (ИЛ-1b и ИЛ-8). Выявлена прямая корреляция фосфатидилхолина с лептином и отрицательная — с адипонектином, что позволяет рассматривать фосфатидилхолин как потенциальный биомаркер МС, указывающий на наличие воспаления [20]. У пациентов с МС при отсутствии нарушений глюкозо-инсулинового гомеостаза и пациентов с ИР выявлено накопление полиненасыщенных жирных кислот и снижение пула насыщенных кислот в плазме крови. У лиц с МС, независимо от состояния углеводного обмена, установлено высокое содержание окисленных производных жирных кислот — лейкотриена B4 и 6-кето-простагландина-F1α в сыворотке крови. При развитии ИР у пациентов с МС наблюдается увеличение синтеза тромбоксана A2 [21]. Гамма-аминомасляная кислота (gamma-aminobutyric acid (GABA)), d-пироглутаминовая кислота (d-pyroglutamic acid (PGA)) и N-ацетил-d-триптофан (N-acetyl-dtryptophan (NAT)) относятся к метаболитам, уровень которых изменяется у пациентов с МС без сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 и коррелирует с биомаркерами воспаления: уровни GABA и PGA повышены, а NAT снижен у пациентов с МС по сравнению с контролем [22], т.е. GABA и PGA активируют воспаление при МС, тогда как NAT смягчает этот ответ. Хроническое воспаление низкой интенсивности считается ключевым фактором развития МС [23]. ИЛ-6, секретируемый миелоидными клетками, ингибирует накопление макрофагов жировой ткани. Провоспалительные макрофаги (M1) стимулируют стеатоз печени и адипогенез, тогда как противовоспалительные макрофаги (M2) обладают обратным действием [24, 25]. Ограниченный макрофагами дефицит метил-CpG-связывающего домена белка 2 (methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)) вызывает развитие стеатоза печени и ожирения в экспериментальной модели [26]. Высокая значимость в патофизиологии системного воспаления при ожирении отводится изменению уровней адипокинов — лептина и адипонектина [27]. Являясь основным медиатором воспаления при ожирении, лептин обладает провоспалительным действием [28] и подавляет аппетит, а его генетический дефект вызывает ожирение [29]. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, а также выживаемость и функциональность бета-клеток поджелудочной железы. Гиперэкспрессия адипонектина оказывает положительное влияние на жировую ткань, в частности на увеличение плотности митохондрий, уменьшение размера адипоцитов и транскрипционную активацию факторов, связанных с эстерификацией свободных жирных кислот [30]. В отличие от лептина экспрессия адипонектина при ожирении снижается, что может быть предиктором развития МС [31].

К биомаркерам МС можно отнести цинк-α2-гликопротеин, который является адипокином, участвующим в регуляции липидного обмена [32]. Костная ткань рассматривается как плейотропный эндокринный орган, секретирующий остеокальцин и липокалин 2 (Lipocalin2 (LCN2)), которые регулируют гомеостаз глюкозы [33, 34]. LCN2 определяет чувствительность к инсулину, снижает потребление пищи, активируя melanocortin 4 receptor (MC4R)-зависимый путь [35]. LCN2 можно рассматривать в качестве одного из биомаркеров МС. Тромбин способствует развитию ожирения, вызванного высокожировой диетой, через развитие фибринового воспаления. Лечение ингибитором тромбина дабигатраном блокирует развитие ожирения и МС [36]. Добавление витамина D самкам мышей снижает риск развития МС у их потомства [37]. Стресс эндоплазматического ретикулума также является важным фактором патогенеза МС [38].

Метаболический синдром у пациентов с шизофренией

Исследования, проведенные в Индии, показывают, что совокупная распространенность МС при шизофрении составляет 29,83%. Этот показатель намного ниже у нелеченых пациентов — 11,86%. В анализ были включены 14 исследо-

ваний, проведенных в условиях больницы, и 2 — во внебольничных условиях. Распространенность МС в условиях амбулаторной психиатрической помощи составила 10,81%, что значительно ниже, чем у госпитализированных пациентов (33,05%). Было отмечено, что показатели распространенности МС у пациентов с шизофренией в Индии сопоставимы с результатами западных исследований [39].

Результаты изучения распространенности МС у пациентов с шизофренией в Иране сильно расходятся, показатели колеблются в широких пределах — 9,5–37,6% [40, 41]. Распространенность метаболического синдрома среди иранского населения на основании критериев, предложенных ATP III, IDF и ВОЗ, составляет 29, 38 и 30% соответственно [42]. Метаанализ на примере 1589 пациентов установил, что около $^{1}/_{4}$ иранских пациентов с шизофренией страдают МС [43].

Распространенность МС у больных шизофренией в Турции составила 34,2% [44], в Испании — 38,6% [45], в Японии — 27,5% [46].

Высокая, но не нарастающая с увеличением длительности заболевания частота МС у больных шизофренией, устойчиво наблюдаемая в разных странах мира, а также характер обменных нарушений позволяют говорить об особой предрасположенности пациентов с шизофренией к развитию метаболических расстройств. Шесть метаанализов по проблеме кардиометаболической дисфункции при первом психотическом эпизоде у пациентов с шизофренией, не принимавших антипсихотическую терапию (1556 пациентов и 1480 контроль), установили ассоциацию шизофрении с повышенными уровнями глюкозы натощак и после перорального теста на толерантность к ней, а также с резистентностью к инсулину, повышенными триглицеридами и снижением общего холестерина и ЛПНП [47—52].

В работе R. Aoki и соавт. [53] установлена значимая генетическая корреляция между шизофренией и некоторыми признаками МС (ИМТ [r_g=–0,10, значение q=1,0·10^{-9}], ХС ЛПВП [r_g=0,072, значение q=2,9·10^{-3}], уровень сахара в крови [r_g=–0,068, значение q=1,4·10^{-2}], триглицериды [r_g=–0,052, значение q=2,4·10^{-2}], систолическое АД [r_g=–0,054, значение q=3,5·10^{-2}] и С-реактивный белок [r_g=–0,076, значение q=7,8·10^{-5}]). Однако на основании менделевского рандомизационного анализа для этих признаков не было обнаружено причинно-следственной связи с восприимчивостью к шизофрении. Результаты указывают на генетический перекрест шизофрении и МС, а также с С-реактивным белком. Следует отметить, что выявленная корреляция между МС и шизофренией противоречила результатам других исследований, так как восприимчивость к шизофрении оказалась связана со снижением МС. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что МС у пациентов с шизофренией был связан не столько с генетическими факторами, сколько с факторами окружающей среды, включая антипсихотическую терапию, изменение образа жизни, неправильное питание, недостаток физических упражнений, и материальными условиями [53].

МС и шизофрения связаны общими биологическими механизмами, в частности дисфункцией окситоциновой системы. Окситоцин — гормон, который участвует в механизмах потребления пищи и метаболического гомеостаза, может частично объяснить эту ассоциацию [54].

Особенности метаболических нарушений у больных шизофренией включают высокую частоту абдоминального ожирения, ИР, повышенного уровня триглицеридов в крови, сниженного ХС ЛПВП, малую распространенность общего ожирения и нормальные средние показатели общего холестерина и глюкозы крови [55].

Показано, что разные фенотипы шизофрении ассоциированы с различными изменениями метаболизма. При шизофрении с преобладанием позитивных симптомов гликемия в тесте толерантности к глюкозе была выше, чем в случаях заболевания с преобладающей негативной симптоматикой. В то же время при обоих фенотипах шизофрении нарушения толерантности к глюкозе были более выражены, чем у здоровых [56, 57].

Пациенты с первым психотическим эпизодом чаще имеют риск развития нежелательных явлений, особенно прибавки веса [58].

Метаболический синдром и когнитивные нарушения при шизофрении

МС и его составляющие являются факторами риска клинически значимых когнитивных нарушений как в общей популяции, так и у пациентов с шизофренией [59, 60]. Когнитивные нарушения являются отличительным признаком шизофрении, значительно коррелируют с функциональными исходами и, как было показано, сохраняются на протяжении всего заболевания и минимально улучшаются при антипсихотической терапии [61, 62]. В систематическом обзоре и метаанализе 12 исследований, изучавших связь МС и диабета с когнитивными нарушениями при шизофрении, коморбидный МС (6 исследований; *n*=2343) и диабет (6 исследований; *n*=2897) были достоверно связаны с когнитивным дефицитом (размер эффекта=0,28 каждый) [60]. Коморбидность МС (*d*=0,28) и СД (*d*=0,28) была связана с более тяжелыми когнитивными нарушениями при шизофрении. Также были получены доказательства значимой связи между когнитивными нарушениями при шизофрении и каждым из компонентов МС, включая гипертонию, дислипидемию, абдоминальное ожирение и диабет. МС в значительной степени связан с когнитивными нарушениями при шизофрении и потенциально может способствовать функциональному снижению, наблюдаемому у некоторых пациентов с шизофренией на протяжении всего заболевания [60].

В метаанализ K. Hagi и соавт. [63] было включено 27 исследований с участием 10 174 пациентов. Когнитивный дефицит был больше выражен у пациентов с МС по сравнению с пациентами без него (13 исследований; *n*=2800; размер эффекта [ES]=0,31; 95% ДИ, 0,13-0,50; *p*=0,001), с диабетом (8 исследований; *n*=2976; ES=0,32; 95% ДИ, 0,23–0,42; *p*<0,001) или гипертонией (5 исследований; *n*=1899; ES=0,21; 95% ДИ 0,11—0,31; *p*<0,001). Незначительно больший когнитивный дефицит наблюдался у пациентов с ожирением (8 исследований; *n*=2779; *p*=0,20), избыточным весом (8 исследований; *n*=2825; *p*=0,41) и ИР (1 исследование; *n*=193; *p*=0,18). Худшая производительность в определенных когнитивных областях была связана с когнитивной дисфункцией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в 5 областях у пациентов с диабетом (диапазон ES от 0,23 [95% ДИ, 0,12—0,33] до 0,40 [95% ДИ, 0,20—0,61]) в 4 доменах — с МС (диапазон ES от 0,15 [95% ДИ, 0,03—0,28] до 0,40 [95% ДИ, 0,20—0,61]) и гипертонией (диапазон ES от 0,15 [95% ДИ, 0,04—0,26] до 0,27 [95%] ДИ, 0,15—0,39]). Таким образом, МС, диабет и гипертония

оказались в значительной степени связаны с когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией. Среди составляющих МС, диабет и гипертония были связаны с выраженными когнитивными нарушениями, тогда как ожирение и дислипидемия — нет [63].

Метаболические изменения у пациентов с первым эпизодом психоза или ранней стадией шизофрении

Пациенты с первым эпизодом психоза или ранней стадией шизофрении уязвимы к увеличению массы тела, развитию МС [64]. В связи с высоким риском МС у молодых пациентов с первым эпизодом не рекомендуют использовать оланзапин и клозапин [65]. Метаанализ, включавший 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали пациенты с первым эпизодом психоза или ранней фазой шизофрении, продемонстрировал, что средняя (95% ДИ) прибавка массы тела составила 7,53 (6,42—8,63) кг в 19 исследованиях, в которых сообщалось о прибавке массы тела на фоне лечения оланзапином. При этом средний прирост веса (95% ДИ) был значительно в исследованиях длительностью >13 нед, чем <13 нед: 11,35 (10,05—12,65) кг против 5,51 (4,73—6,28) кг соответственно. Несмотря на вариабельность между исследованиями, увеличение большинства показателей гликемии и липидов, по сравнению с исходным уровнем, как правило, было небольшим в исследованиях продолжительностью как ⩽13, так и >13 нед. Однако корреляции между увеличением массы тела и изменениями метаболических параметров при стратификации по продолжительности исследования не наблюдалось. Таким образом, оланзапин ассоциировался с увеличением массы тела, которое было выше при терапии продолжительностью >13 нед по сравнению с исследованиями продолжительностью <13 нед [66].

Анализ применения антипсихотиков у больных с первым эпизодом шизофрении установил, что кветиапин и оланзапин ассоциируются с наименьшим потреблением антипаркинсонических препаратов и бензодиазепинов, наименьшим риском экстрапирамидных симптомов и акатизии, но повышенным риском метаболических осложнений. Несколько атипичных антипсихотиков, в том числе арипипразол, показали статистически достоверное преимущество перед галоперидолом и рисперидоном по влиянию на негативную, когнитивную и депрессивную симптоматику шизофрении, причем арипипразол ассоциировался с наименьшим количеством метаболических побочных эффектов, включая прибавку веса, ожирение, СД2, МС, а также с низким риском гиперпролактинемии и ЭПС, и в целом характеризовался наилучшей общей переносимостью [67].

При применении арипипразола наблюдается значительно меньшее увеличение массы тела и изменения уровней глюкозы и холестерина по сравнению с клозапином, рисперидоном и оланзапином [68]. Риск клинически значимого увеличения массы тела (>7% от исходного), развития СД2, гиперхолестеролемии или дислипидемии при лечении арипипразолом в течение 6 мес сопоставим с риском при приеме плацебо [69]. Арипипразол имеет минимальный риск клинически значимого увеличения массы тела и наиболее благоприятный метаболический профиль по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [70, 71].

Отмечено, что метаболические последствия антипсихотиков могут быть смягчены или усилены графиком приема препарата. Так, например, в исследовании влияния арипипразола на метаболический профиль пациентов с шизофренией в зависимости от времени приема (утро или вечер) не было обнаружено связи фактора с уровнями гемоглобина А1с, ИМТ, ХС, ЛПНП, АД. Пациенты, принимавшие арипипразол вечером, имели худший липидный профиль, более низкий уровень ЛПВП и тенденцию к повышению уровня триглицеридов. Высказано предположение, что вечерний прием арипипразола может нарушать ритмы высвобождения инсулина или лептина, которые обычно достигают минимума в течение ночи, а повышенный уровень инсулина/лептина в ночное время может привести к снижению липолиза или подобным катаболическим адаптивным процессам для обеспечения организма глюкозой во время ночного голодания [72].

Терапевтическая тактика при развитии метаболического синдрома

Не вызывает сомнений, что применение атипичных антипсихотиков является важным фактором риска МС, особенно при высоком сродстве к 5-НТ2С-, Н1- и M_3-рецепторам. Переход с антипсихотиков с высоким метаболическим риском на антипсихотики с низким метаболическим риском может улучшить метаболические параметры пациентов. Арипипразол как антипсихотик с низким антагонизмом к 5-НТ2С- и Н1- и отсутствием антагонизма к M_3-рецепторам характеризуется низким риском развития метаболических нарушений (изменение уровня липидов, глюкозы и прибавки веса), рассматривается как препарат выбора [73, 74].

В ряде работ показано существенное снижение массы тела в течение 6 мес лечения при переводе на арипипразол пациентов, уже имеющих прибавку веса на фоне предшествующей терапии другими атипичными антипсихотиками. Параллельно отмечаются нормализация уровней липопротеидов и триглицеридов, улучшение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня инсулина в крови [75, 76].

По данным отечественных исследователей, перевод на арипипразол 62 больных шизофренией с избыточной массой тела, обусловленной приемом атипичных антипсихотиков в период лекарственной ремиссии, способствовал значительному снижению массы тела, вплоть до ее нормализации [77].

Ключевым фармакологическим свойством арипипразола может быть его частичная агонистическая активность 5-НТ1А, который может уравновешивать эффекты, оказываемые через 5-НТ2С. Это преимущество может быть применимо не только для компенсации действия арипипразола на 5-НТ2С, но и действия назначенных совместно антипсихотиков с высоким сродством к этому рецептору [78].

Анализ применения 24 различных фармакологических средств для предотвращения или уменьшения метаболических нарушений, связанных с антипсихотическими препаратами, показал, что метформин (1000–1500 мг/сут) является наиболее изученным вмешательством. В РКИ малой и средней продолжительности было показано, что он приводит к уменьшению веса и улучшению других антропометрических показателей, уровня сахара натощак и других показателей гликемического контроля, а также общего ХС и других показателей липидного обмена. Имеющиеся данные также свидетельствуют в пользу применения ари-

пипразола и топирамата, которые, помимо улучшения метаболических параметров, могут улучшить и характеристики психического состояния [79].

С одной стороны, одновременное назначение нескольких антипсихотиков у больных шизофренией связано со значительно более высокой распространенностью МС (50%) по сравнению с пациентами, получающими монотерапию (34%). С другой стороны, не исключено, что существуют отдельные «метаболически благоприятные» комбинации атипичных антипсихотиков. Установлено, что сочетанное применение клозапина и арипипразола приводит к уменьшению триглицеридемии, уровня ХС ЛПНП, ИМТ и ОТ, а также негативных симптомов у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и МС [80]. Двенадцать систематических обзоров выявили частую комбинацию препаратов с арипипразолом, что указывает на возможный защитный эффект такой комбинации при СД и гиперлипидемии по сравнению с другими комбинациями и/или монотерапией [81].

Примером терапевтической тактики могут служить Рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, изложенные в Кратком руководстве по назначению антипсихотических средств (2020) [82], в которых представлены оптимальные варианты выбора антипсихотической терапии в зависимости от психического и соматического состояния пациента и побочных эффектов антипсихотической терапии. При увеличении массы тела в первую очередь необходимо проверить пациента на наличие диабета, модифицировать при необходимости образ жизни, сменить антипсихотик или добавить арипипразол 5—15 мг/сут или метморфин до 2 мг/сут. Аналогично при наличии дислипидемии, диабета или гипергликемии первым шагом рассматривается применение арипипразола. В качестве безопасных в отношении МС антипсихотиков также рассматриваются амисульприд и сульпирид [82].

Заключение

Таким образом, шизофрения связана с повышенной распространенностью многих кардиометаболических факторов риска, которые проявляются на ранних стадиях заболевания, а их распространенность растет на фоне антипсихотической терапии. Стратегии перевода на антипсихотики с низким рисом метаболических побочных эффектов, прежде всего арипипразол, применение отдельных вариантов комбинированной антипсихотической терапии, предотвращающих или коррегирующих МС, могут способствовать сохранению физического здоровья пациентов с шизофренией.

Новый отечественный пероральный дженерик арипипразола — препарат Ралотекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», производства «SYNTHON HISPANIA, S.L.») показан к применению при лечении шизофрении — острых приступов и поддерживающей терапии, биполярного расстройства I типа — маниакальных эпизодов и поддерживающей терапии, а также в качестве дополнения к антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве. Ралотекс — антипсихотик третьего поколения, представляется эффективным, обладающим высоким профилем безопасности, хорошо переносимым и доступным для противорецидивной поддерживающей терапии шизофрении.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шпилевская Ю.Р., Штонда М.В. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Современные достижения белорусской и мировой медицинской науки и практики*. 2021;5:4-8.
Shpilevskaya YuR, Shtonda MV. Metabolic syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Modern achievements of Belarusian and world medical science and practice*. 2021;5:4-8. (In Russ.).
2. Bloomgarden ZT. *Symposium: Debating the Metabolic Syndrome*. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9-13, 2006, Washington, DC.
3. *Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом*. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013;43.
Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013;43. (In Russ.).
https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):757-764.
Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
5. Sprecher DL, Pearce GL. How deadly is the «deadly quartet»? A post-CABG evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1159-1165.
https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00867-6
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-689.
https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595
8. Reaven G. Syndrome X: 10 years after. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:19-82.
https://doi.org/10.2165/00003495-199958001-00006
9. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011;808.
Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj. M.: MIA, 2011;808. (In Russ.).
10. Калашникова М.В. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;55:52-60.
Kalashnikova MV. Metabolic syndrome: a modern view of the concept, methods of prevention and treatment. *Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;55:52-60. (In Russ.).
https://umedp.ru/upload/iblock/099/099d630c7a8b1719e0da38ae00ba32f5.pdf
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25—64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600.
Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with sociodemographic and behavioral risk factors in the Rus-

sian population aged 25—64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2600

13. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142-149. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):142-149. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/omet12707
14. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302-312. Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302-312. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/omet12704
15. Surowiec I, Noordam R, Bennett K, et al. Metabolomic and lipidomic assessment of the metabolic syndrome in Dutch middle-aged individuals reveals novel biological signatures separating health and disease. *Metabolomics*. 2019;15(2):23. https://doi.org/10.1007/s11306-019-1484-7
16. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2018;10(12):1971. https://doi.org/10.3390/nu10121971
17. Gao X, Tian Y, Randell E, et al. Unfavorable Associations Between Serum Trimethylamine N-Oxide and L-Carnitine Levels With Components of Metabolic Syndrome in the Newfoundland Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:168. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00168
18. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:165-177. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.009
19. Aichler M, Borgmann D, Krumsiek J, et al. N-acyl Taurines and Acylcarnitines Cause an Imbalance in Insulin Synthesis and Secretion Provoking β Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2017;25(6):1334-1347. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.012
20. Ramakrishanan N, Denna T, Devaraj S, et al. Exploratory lipidomics in patients with nascent Metabolic Syndrome. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8):791-794. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.05.014
21. Novgorodtseva TP, Karaman YK, Zhukova NV, et al. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):82. https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-82
22. Shim K, Gulhar R, Jialal I. Exploratory metabolomics of nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2019;33(3):212-216. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.002
23. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-224. https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5
24. Mouton AJ, Li X, Hall ME, et al. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res*. 2020;126(6):789-806. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312321
25. Dini L, Tacconi S, Carata E, et al. Microvesicles and exosomes in metabolic diseases and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:27-39. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.12.008
26. Jing Y, Wu F, Li D, et al. Metformin improves obesity associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;461:256-264. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.025
27. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(6):2751-2760. https://doi.org/10.1073/pnas.1920004117
28. Khodamoradi K, Parmar M, Khosravizadeh Z, et al. The role of leptin and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3):334-339. https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000762
29. Shiba CK, Damaso AR, Rhein SO, et al. Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. *Nutr Hosp*. 2020;34(3):456-464. https://doi.org/10.20960/nh.02777
30. Benrick A, Chanclon B, Micallef P, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(34):E7187-E7196. https://doi.org/10.1073/pnas.1708854114
31. Xiang Y, Zhou W, Duan X, et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:905. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00905
32. Lei L, Li K, Li L, et al. Circulating zinc-α2-glycoprotein levels are low in newly diagnosed patients with metabolic syndrome and correlate with adiponectin. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14(1):53. https://doi.org/10.1186/s12986-017-0210-6
33. Urbschat A, Thiemens A-K, Mertens C, et al. Macrophage-Secreted Lipocalin-2 Promotes Regeneration of Injured Primary Murine Renal Tubular Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2038. https://doi.org/10.3390/ijms21062038
34. Curro D, Vergani E, Bruno C, et al. Plasmatic lipocalin-2 levels in chronic low-grade inflammation syndromes: Comparison between metabolic syndrome, total and partial adult growth hormone deficiency. *BioFactors*. 2020;46(4):629-636. https://doi.org/10.1002/biof.1628
35. Mosialou I, Shikhel S, Liu J-M, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature*. 2017;543(7645):385-390. https://doi.org/10.1038/nature21697
36. Kopec AK, Abrahams SR, Thornton S, et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *J Clin Invest*. 2017;127(8):3152-3166. https://doi.org/10.1172/JCI92744
37. Villa CR, Chen J, Wen B, et al. Maternal vitamin D beneficially programs metabolic, gut and bone health of mouse male offspring in an obesogenic environment. *In J obes*. 2016;40(12):1875-1883. https://doi.org/10.1038/ijo.2016.177
38. Alicka M, Marycz K. The Effect of Chronic Inflammation and Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in the Course of Metabolic Syndrome and Its Therapy. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-13. https://doi.org/10.1155/2018/4274361
39. Ganesh S, Ashok AH, Kumar CN, Thirthalli J. Prevalence and determinants of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of Indian studies. *Asian J Psychiatr*. 2016;22:86-92. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.05.006
40. Khalili F, Moayedi F. Metabolic syndrome in schizophrenic patients: prevalence and findings in Bandar Abbas. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences*. 2015;9(11):1890-1894.
41. Rezaei O, Khodaie-Ardakani M-R, Mandegar MH, et al. Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2009;39(4):451-462.
42. Dalvand S, Niksima SH, Meshkani R, et al. Prevalence of metabolic syndrome among iranian population: A systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of public health*. 2017;46(4):456-467.
43. Shojaeimotlagh V, Hashiehbaf A, Karami M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):143-147. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.014
44. Yağcıoğlu AA, Ertuğrul A, Eni N, et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2011;261(1):69-78. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0118-x
45. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:51-57. https://doi.org/10.2147/NDT.S75449
46. Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, et al. Difference in prevalence of metabolic syndrome between Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *Schizophr Res*. 2016;171(1-3):68-73. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.016
47. Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, et al. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2017;179:57-63. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.026
48. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, et al. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(6):339-349. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.200907
49. Perry BI, McIntosh G, Weich S, et al. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(11):1049-1058. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30262-0

50. Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017;190:18-27. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.031

51. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;74(6):400-409. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018

52. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, et al. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry*. 2019;24(6):776-794. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9

53. Aoki R, Saito T, Ninomiya K, et al. Shared genetic components between metabolic syndrome and schizophrenia: Genetic correlation using multipopulation data sets. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(8):361-366. https://doi.org/10.1111/pcn.13372

54. Goh KK, Chen CY, Wu TH, et al. Crosstalk between Schizophrenia and Metabolic Syndrome: The Role of Oxytocinergic Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7092. https://doi.org/10.3390/ijms23137092

55. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. и др. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:8-14.
Alfimov PV, Ryvkin PV, Ladyzhensky MYa, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (literature review). *Modern therapy of mental disorders*. 2014;3:8-14. (In Russ.).

56. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust*. 2017;206(2):91-95. https://doi.org/10.5694/mja16.00650

57. Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жиляева Т.В. и др. Шизофрения и кардиометаболические нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):132-138.
Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Zhilyaeva TV, et al. Schizophrenia and cardiometabolic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):132-138. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061132

58. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, et al. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016;10(3):193-202. https://doi.org/10.1111/eip.12251

59. Qiu C, Fratiglioni L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):267-277. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.223

60. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(6):1030-1040. https://doi.org/10.1017/S0033291716003366

61. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67

62. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):141-168. https://doi.org/10.1038/nrd3628

63. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):510-518. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015

64. Davidson M, Caspi A, Noy S. The treatment of schizophrenia: from premorbid manifestations to the first episode of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(1):7-16. https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.1/mdavidson

65. Kreyenbuhl J, Record EJ, Palmer-Bacon J. A review of behavioral tailoring strategies for improving medication adherence in serious mental illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(2):191-201. https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.2/jkreyenbuhl

66. Correll CU, Højlund M, Graham C, et al. Weight Gain and Metabolic Changes in Patients With First-Episode Psychosis or Early-Phase Schizophrenia Treated With Olanzapine: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(7):451-464. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad029

67. Zhu Y, Li C, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(9):835-844. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011

68. Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB, et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1215-1233. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2498-1

69. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1048-1056.

70. Blonde L, Kan HJ, Gutterman EM, et al. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: aripiprazole versus standard of care. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):741-748. https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0507

71. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Арипризол — уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(4):30-47.
Bykov YuV, Bekker RA. Ariprizol, an unique antipsychotic with wide spectrum of therapeutic utility in psychiatry: facts and future perspectives. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017;19(4):30-47. (In Russ).

72. Chipchura DA, Freyberg Z, Edwards CL, et al. Does the Time of Drug Administration Alter the Metabolic Risk of Aripiprazole? *Front Psychiatry*. 2018;9:494. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00494

73. Kim SW, et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacology*. 2009;32(5):243-249. https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819a68b5

74. Liao X, Ye H, Si T. A Review of Switching Strategies for Patients with Schizophrenia Comorbid with Metabolic Syndrome or Metabolic Abnormalities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:453-469. https://doi.org/10.2147/NDT.S294521

75. Kerwin R, Millet B, Herman E, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007;2(7):433-443.

76. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1046-1056.

77. Данилов Д.С. Применение арипипразола для коррекции связанного с приемом нейролептиков второго поколения ожирения у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):34-40.
Danilov DS. The use of aripiprazole in the treatment of obesity associated with the administration of neuroleptics of the second generation in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):34-40. (In Russ.).

78. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022;21:295-307. https://doi.org/10.1002/wps.20972

79. Andrade C. Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 3: Psychopharmacological Interventions. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(9):e1090-e1094. https://doi.org/10.4088/JCP.16f11128

80. Fernandez-Egea E, Miller B, Garcia-Rizo C, et al. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):154-159. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820fcea3

81. Ijaz S, Bolea B, Davies S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):275. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y

82. Southern Health Nottinghamshire APC guidance. SH CP 111. *Antipsychotic Guidelines. Version: 8. Summary. Guidelines or the prescribing of Antipsychotics*. Available at: https://www.southernhealth.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=43822&type=full&servicetype=Inline

Поступила 09.07.2024
Received 09.07.2024
Принята к печати 17.07.2024
Accepted 17.07.2024