

Сердечно-сосудистые заболевания и диабет у людей с тяжелыми психиатрическими заболеваниями. Принципиальное заявление от Европейской психиатрической ассоциации (ЕПА), поддержанное Европейской ассоциацией изучения диабета (ЕАИД) и Европейским кардиологическим обществом (ЕКО)

Сокращенное изложение

M. De Hert, J. M. Dekker, D. Wood et al.
European Psychiatry (2009)

1. Введение

Люди с тяжелыми психиатрическими заболеваниями (ТПЗ), такими как шизофрения, депрессия или биполярное расстройство, имеют худшее физическое здоровье и сниженную среднюю продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией. Доказательства свидетельствуют о том, что показатели смертности у них повышены в 2–3 раза и различия в показателях смертности между людьми с психиатрическими заболеваниями и общей популяцией в последние десятилетия увеличились. Эта избыточная смертность вызвана не только повышенной частотой суицида; люди с ТПЗ имеют повышенный риск смертности, ассоциированный с физическими заболеваниями, при этом наиболее распространенной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Этиология этого избыточного числа ССЗ является многофакторной и включает генетические факторы, факторы, связанные со стилем жизни, а также факторы, специфические для заболевания и эффекты лечения. Люди с ТПЗ с большей вероятностью имеют избыточный вес, курят, а также имеют диабет, гипертензию и дислипидемию. У них большая вероятность наличия семейного анамнеза диабета и психиатрическое заболевание ассоциируется с хроническими повышениями стрессовых гормонов. Антипсихотические медикаменты могут индуцировать увеличение веса тела или ухудшать другие метаболические факторы риска развития ССЗ. Все больше появляется доказательств того, что число модифицируемых факторов риска также увеличено у пациентов с биполярными расстройствами, а также у пациентов с анамнезом депрессии или у пациентов, принимающих препараты для лечения депрессии. Научная литература, касающаяся эффектов медикаментов, используемых при лечении однополярной или биполярной депрессии, таких как антидепрессанты или стабилизаторы настроения, в настоящее время менее полная, чем литература, касающаяся антипсихотиков.

Несмотря на повышенный риск диабета и риски развития ССЗ, многие пациенты с ТПЗ имеют ограниченный доступ к системе здравоохранения, у них меньшие возможности для проведения скрининга сердечно-сосудистого риска и профилактики развития ССЗ, чем у популяции пациентов без психиатрических заболеваний. У пациентов с шизофренией сообщали о более низкой частоте назначения лечения по поводу гипертензии, дислипидемии и диабета. Отсутствие консенсуса относительно того, кто должен взять на себя ответственность за обеспечение общих медицинских нужд пациентов с психиатрическими заболеваниями привело к тому, что обеспечение таких потребностей этих пациентов крайне неудовлетворительное.

Психиатры и врачи первичной практики должны играть активную роль в гарантировании того, чтобы пациенты с психиатрическими заболеваниями не встречали препятствий для получения необходимой помощи. Мероприятия должны включать оценку и лечение сердечно-сосудистых факторов риска и диабета как компонент оказания медицинской помощи психиатрическим пациентам. Если имеются показания, в процесс лечения должны включаться кардиологи, диabetологи или другие специалисты.

Целью этого совместного заявления Европейской психиатрической ассоциации, Европейской ассоциации изучения диабета и Европейского кардиологического общества является снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение диабетической помощи у пациентов с ТПЗ, а также улучшение общего здоровья и благополучия этих пациентов. Это должно снизить бремя физических заболеваний для пациентов, их семей, а также для системы здравоохранения.

2. Кто имеет повышенный риск и почему?

2.1. Сердечно-сосудистые заболевания

Эпидемиологические исследования последовательно демонстрировали избыточную смертность от ССЗ у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и депрессией. В недавнем метаанализе 37 исследований, выполненных в 25 странах, в которых в целом было зарегистрировано почти 23 000 смертей, люди с шизофренией имели медиану стандартизированных показателей смертности (СПС) от всех причин 2,58. Медиана стандартизированных показателей смертности от ССЗ составляла 1,79. Медиана СПС от всех причин для людей с шизофренией на протяжении 1970-х, 1980-х и 1990-х составляла соответственно 1,84, 2,98 и 3,20, что демонстрирует возрастание с течением времени неравности в показателях здоровья с увеличением разрыва в показателях смертности.

Таблица 1. Оценочная распространенность и относительный риск модифицируемых факторов риска ССЗ при шизофрении и биполярном расстройстве по сравнению с общей популяцией.

Оценочная распространенность и относительный риск	Шизофрения	Биполярное расстройство
Модифицируемые факторы риска		
Ожирение	45–55% ОР: 1,5–2	21–49% ОР: 1–2
Курение	50–80% ОР: 2–3	54–68% ОР: 2–3
Диабет	10–15% ОР: 2	8–17% ОР: 1,5–2
Гипертензия	19–58% ОР: 2–3	35–61% ОР: 2–3
Дислипидемия	25–69% ОР: ≤ 5	23–38% ОР: ≤ 3
Метаболический синдром	37–63% ОР: 2–3	30–49% ОР: 1,5–2

ОР: относительный риск

О подобных находках было сообщено в больших исследованиях людей с аффективными расстройствами, у которых в целом СПС колебались от 1,23 до 2,50. В подгруппе из 400 пациентов с однополярной депрессией или биполярным расстройством, за которой наблюдали на протяжении периода времени 34–38 лет, СПС от ишемической болезни сердца (ИБС) составил 1,61 (доверительный интервал [ДИ] 1,31–3,54). Если сравнивать со здоровыми женщинами, женщины с депрессией имели особенно высокий риск смертности от ИБС (СПС 1,7, ДИ 1,34–2,14), тогда как мужчины демонстрировали повышенные показатели цереброваскулярной и сосудистой смертности (СПС 2,21, ДИ 1,29–3,54). В исследовании “The Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study”, которое являлось 13-летним наблюдением в динамике за репрезентативной выборкой населения США и в которой оценивалось наличие распространенных психиатрических заболеваний, было сообщено о возрастании в 4,5 раза соотношения шансов для инфаркта миокарда у пациентов с депрессией.

Этиология этого избытка ССЗ является многофакторной и включает генетические факторы и факторы, связанные со стилем жизни, а также эффекты, специфические для заболевания и лечения. Избыточную смертность от ССЗ, ассоциирующуюся с шизофренией, однополярным и биполярным расстройством, часто объясняют в 1–5 раз более высоким относительным риском наличия модифицируемых факторов риска развития ССЗ, таких как ожирение, курение, диабет, гипертензия и дислипидемия в этой группе пациентов по сравнению с общей популяцией.

В США 68% из 689 пациентов с шизофренией, которые принимали участие в исследовании САТIE, были курильщиками по сравнению с 35% из соответствующей по возрасту контрольной группы, 13% имели диабет по сравнению с 3% из группы контроля и гипертензию имели 27% по сравнению с 17%. Пациенты с шизофренией также имели существенно более низкие уровни холестерина ЛПВП. Приблизительно треть пациентов в исследовании САТIE имели на исходном уровне созвездие метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска.

В метаанализе, в который включили 12 статей по гипертензии и 11 статей по дислипидемии, для гипертензии было выявлено совокупное соотношение риска 1,11 (от 0,91 до 1,35). Хотя показатель общего холестерина и не был более высоким у людей с ТПЗ, в некоторых исследованиях сообщали о более низких уровнях Х-ЛПВП и более высоких уровнях триглицеридов.

В клинических популяциях людей с аффективными расстройствами также был выявлен повышенный риск избыточного веса, ожирения и диабета 2 типа.

Несмотря на высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, имеются доказательства недостаточного активного лечения этих модифицируемых факторов риска. В исследовании САТIE 88% пациентов с дислипидемией не получали никакого лечения, аналогично никакого лечения также не получали 62% пациентов с гипертензией и 38% пациентов с диабетом. Высокая распространенность недостаточно активного лечения сердечно-сосудистых факторов риска недавно была подтверждена в исследовании 2463 людей с шизофренией из 12 европейских стран. В целом 10,9% пациентов получали лечение по поводу гипертензии, 7,1% по поводу липидных нарушений и 3,5% по поводу диабета 2 типа. Однако биохимические доказательства наличия гипергликемии и дислипидемии были выявлены соответственно в 26% и 70% пациентов, а нелеченная гипертензия – в 39% пациентов.

Неблагоприятному профилю риска у людей с ТПЗ вероятно способствуют нездоровый стиль жизни, включая плохую диету и сидячий образ жизни. Однако учитывая увеличение веса тела и другие метаболические нарушения, ассоциирующиеся с некоторыми антипсихотическими препаратами второй генерации, довольно сложно отдифференцировать вклад психиатрических заболеваний и собственно лечения в повышение риска развития ССЗ.

Большое, продолжающееся в настоящее время, проспективное исследование подтвердило, что многие пациенты с первым эпизодом шизофрении уже имеют существенные метаболические нарушения на момент своего первого эпизода заболевания. На момент первого эпизода 27% пациентов имели повышенный уровень общего холестерина, и этот показатель возрастал до 61% у пациентов с длительным течением заболевания. В дополнение к этому, было выявлено, что пациенты с первым эпизодом психоза имеют измененную структуру тела с увеличенным количеством внутриабдоминального жира в противовес подкожному жиру, и этот фактор сам по себе проявился как сильный и независимый фактор риска развития ССЗ. Последние находки подчеркивают важность возможных метаболических изменений, которые уже имелись до влияния психофармакологического лечения, и поддерживают гипотезу о том, что метаболические изменения являются неотъемной частью шизофренического заболевания, и роль здесь играют социальноэкономические факторы и, возможно, генетические или биологические факторы.

При депрессии и психозе часто выявляют дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунологические изменения, такие как измененная экспрессия цитокинов. Эти находки могут быть вовлечены в патогенез ССЗ и также пролить некоторый свет на механизмы, посредством которых психиатрическое заболевание само по себе может способствовать патогенезу повышенного сердечно-сосудистого риска.

В дополнение к этому, как полагают, имеется непосредственный эффект антипсихотических медикаментов на усугубление факторов риска развития ССЗ.

2.2. Диабет

В нескольких исследованиях было показано, что распространенность диабета в 2–3 раза выше у людей с шизофренией по сравнению с общей популяцией. Несколько исследований с перекрестным анализом показали, что распространенность диабета в популяциях пациентов с шизофренией составляет приблизительно 10–15%, что в 2–3 раза выше, чем в обычной популяции.

Данные из исследования “The Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study” засвидетельствовали повышенное соотношение шансов для диабета 2 типа (СШ = 2,2) и инфаркта миокарда (СШ = 4,5) у пациентов с депрессией.

Одно большое, продолжающееся сегодня, проспективное исследование в Бельгии подтвердило, что большое число пациентов с шизофренией уже имеют диабет на момент первого эпизода заболевания, и распространенность диабета возрастает с 3% на момент первого эпизода и у пациентов с недавним началом заболевания (продолжительность лечения менее 2 лет) до 16,5% у пациентов с длительностью заболевания более 20 лет. В этом исследовании распространенность диабета в вековой группе 15–25 лет была в 5 раз более высокой у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией.

Хотя для биполярного заболевания имеется меньшее количество данных, распространенность диабета среди таких пациентов также выше. McIntyre и соавт. выполнили систематичес-

кий обзор всех англоязычных статей, опубликованных между 1966–2004 годами и выявили, что распространенность диабета при биполярном заболевании была в три раза выше, чем в общей популяции.

Причина для повышенной частоты и распространенности диабета у пациентов с шизофренией и биполярным заболеванием, подобно к риску развития ССЗ, является многофакторной и включает генетические факторы и факторы, связанные со стилем жизни, а также специфические эффекты заболевания и его лечения. Преимущественную часть повышенного риска можно вероятно объяснить увеличением количества традиционных факторов риска диабета, таких как семейный анамнез диабета, ожирение и физическая неактивность. Вероятно, что эти факторы риска оперируют в подобной манере, как и в общей популяции, что проиллюстрировано в одном предыдущем исследовании, которое показало, что частота диабета увеличивалась с возрастом и наличие семейного анамнеза диабета увеличивало частоту диабета у людей с шизофренией в три раза. Однако ни в одном исследовании не изучали атрибутивный риск традиционных факторов риска диабета у людей, получающих антипсихотические медикаменты. Эффекты антипсихотических препаратов обсуждаются в следующем разделе.

Ассоциация между депрессией и диабетом комплексная и имеется доказательство того, что эта ассоциация двунаправленная. Люди с установленным диагнозом диабета имеют более высокую частоту депрессии, чем общая популяция, тогда как депрессия, как было установлено, является фактором риска развития диабета. Имеется несколько механизмов, которые объясняют эту ассоциацию, начиная с “психологического стресса”, возникающего вследствие диагноза и лечения физического заболевания, переходя к метаболическому расстройству, ведущему к нарушениям настроения, и завершая изменениями уровней цитокинов и стрессовых гормонов.

3. Психофармакологическое лечение и риск развития сердечно-сосудистого заболевания

Психофармакологическое лечение с использованием антипсихотиков, антидепрессантов и стабилизаторов настроения является эффективным и необходимым компонентом терапии тяжелых психиатрических заболеваний, таких как шизофрения и аффективные расстройства. Хорошо установлено, что люди с ТПЗ, не принимающие специфический медикамент, имеют более высокий риск смертности, суицида и госпитализации, чем те, которые регулярно принимают медикамент. При этом любой негативный метаболический эффект нужно учитывать в этом контексте. Хотя взаимосвязь между антидепрессантами и стабилизаторами настроения и увеличением веса тела четко описана, научная литература, посвященная ассоциации между антидепрессантами

и стабилизаторами настроения и сердечно-сосудистым риском, очень скудная. Однако имеется большое количество статей о негативных эффектах антипсихотиков.

Все большее количество доказательств позволяют предположить, что дети и подростки, принимающие антипсихотические медикаменты, имеют более высокий риск прибавления в весе и метаболических эффектов, чем взрослые, использующие те же медикаменты.

3.1. Прибавка в весе

Прибавка в весе на протяжении острого и поддерживающего лечения шизофрении и аффективных расстройств является хорошо установленным побочным эффектом антипсихотиков, который проявляется у 15–72% пациентов. Антидепрессанты и препараты, стабилизирующие настроение, такие как литий и вальпроат, могут также индуцировать существенную прибавку в весе.

Имеется существенное различие в риске прибавления веса между различными антипсихотическими препаратами. Метаанализ клинических исследований показал, что после 10 недель лечения прибавка в весе была самой большой при использовании клозапина (4,45 кг) и оланзапина (4,15 кг), тогда как кветиапин и рисперидон (2,1 кг) имели промежуточный риск, а арипипразол, амисульприд и zipразидон оказывали незначительный эффект на вес (<1 кг). Однако ни один препарат не должен рассматриваться как истинно нейтральный относительно веса, поскольку пропорция индивидуумов, которые испытывают более чем 7% прибавку в весе, является большей при использовании любого атипичного антипсихотика, чем при использовании плацебо. Нужно подчеркнуть, что в метаанализе Allison et al. некоторые антипсихотики первой генерации (нейролептики), например хлорпромазин, также продемонстрировали достаточно высокий риск индуцирования прибавки в весе. Такая иерархия риска прибавки в весе была подтверждена в более недавнем исследовании CATIE, европейских исследованиях EUFEST и в метаанализе.

Имеется выраженная вариация между различными индивидуумами относительно прибавки в весе для каждого препарата, и диапазон изменений может колебаться от драматического увеличения веса до снижения веса. Хотя предсказать величину прибавки в весе для конкретного индивидуума довольно сложно, имеется несколько демографических и клинических черт, которые ассоциируются с более выраженной склонностью к прибавке в весе, и которые могут помочь в принятии клинического решения (таблица 2). Особенно, дети и подростки имеют высокий риск существенной прибавки в весе. Ранняя прибавка в весе (>7% веса тела в пределах первых 6 недель терапии оланзапином) является хорошим предиктором последующей существенной прибавки в весе. Однако всесторонний обзор литературы не выявил доказательств зависимости доза-увеличение веса при дозах, используемых для лечения психиатрических заболеваний для большинства антипсихотиков, за исключением клозапина и оланзапина.

Среди антидепрессантов трициклические препараты (особенно amitриптилин и доксепин), митразепин и пароксетин ассоциируются с более выраженным риском прибавки в весе.

Механизмы, которые приводят к индуцированной антипсихотиками прибавки в весе, являются комплексными и полностью не понятны. Основной механизм прибавки в весе, как полагают, опосредован через стимуляцию аппетита, но также могут быть вовлечены другие менее специфические механизмы, такие как изменения в расходовании энергии. Антипсихотики взаимодействуют со многими различными рецепторами в мозгу, которые вовлечены

Таблица 2. Факторы риска, которые предсказывают прибавление в весе.

Клинические	Демографические
Выбор антипсихотика	Более молодой возраст
Первый эпизод психоза	Более низкий начальный ИМТ
Не часто повторяющиеся циклы	Персональный анамнез ожирения
Психотические черты	Семейный анамнез ожирения
	Небелое этническое происхождение
	Тенденция чрезмерно потреблять пищу в момент стресса
	Использование каннабис

в регуляцию аппетита, наиболее важными из которых являются гистаминовый рецептор H₁, рецептор 5-HT_{2C} и адренергические рецепторы бета-3 и альфа-1.

3.2. Дислипидемия

Проспективные исследования показывают, что использование антипсихотиков ассоциируется с повышением уровня холестерина ЛПНП и снижением уровня холестерина ЛПВП. Кроме того, некоторые сравнительные исследования засвидетельствовали, что эффект на общий холестерин и холестерин ЛПНП различается между разными антипсихотиками. В настоящее время имеется неопределенность относительно того, или эти кратковременные изменения транслируются в клинически релевантные различия при длительном лечении.

Общий эффект на триглицериды более выражен и в этом аспекте имеются четкие различия между препаратами; те препараты, которые ассоциируются с наиболее выраженной прибавкой в весе, такие как клозапин и оланзапин, ассоциируются также с наиболее выраженным повышением уровня триглицеридов в сыворотке. Наиболее выраженные различия между препаратами выявляются в ранней фазе лечения, когда прибавка в весе возникает наиболее быстро.

В большинстве исследований сообщается об измерении липидов после коротких периодов лечения (2–3 месяца) и имеется необходимость в оценке того, какими будут долгосрочные эффекты на концентрацию триглицеридов, как только произошла стабилизация веса.

3.3 Гипертензия

Литература не продемонстрировала постоянной ассоциации между ТПЗ и гипертензией. Антипсихотические препараты могут ухудшать гипертензию через прибавку в весе, но этот эффект может нейтрализоваться гипотензивным эффектом вследствие адренергической блокады.

3.4 Диабет

Оценивать данные относительно влияния антипсихотических препаратов на диабет сложно, поскольку у людей с ТПЗ риск диабета повышен. Это также осложняется вследствие частых изменений в приеме антипсихотического медикамента, которые происходят у людей с ТПЗ на фоне длительного естественного анамнеза диабета. Источниками информации могут быть отдельные клинические случаи, фармако-эпидемиологические исследования, а также рандомизированные клинические исследования. Многие из этих исследований имеют существенные изъяны, поэтому невозможно сделать четкие выводы относительно риска развития диабета при использовании антипсихотического медикамента.

Из обсервационных исследований можно сделать предположение, что имеется повышенный риск развития диабета у людей, получающих антипсихотический медикамент. Однако интерпретация этих исследований может быть осложнена конфаундиг-эффектом, поскольку у людей с ТПЗ имеется повышенный риск диабета. Недавний метаанализ риска развития диабета у людей с шизофренией, получавших антипсихотики, показал, что у людей, получавших антипсихотики второй генерации, имелся в 1,32 раза повышенный риск диабета по сравнению со стандартными антипсихотиками. В этом исследовании не было выявлено различий относительно риска развития диабета между различными антипсихотиками второй генерации. В систематическом обзоре 22 рандомизированных контролируемых исследований не было

выявлено последовательных существенных нарушений уровня глюкозы, когда сравнивали между любым антипсихотиком и плацебо в любом исследовании.

Хотя эти исследования и позволяют предположить, что риск развития диабета, ассоциированный с применением антипсихотиков второй генерации, является низким, необходимо принимать во внимание несколько важных аспектов. Без сомнения имеются некоторые случаи диабета и диабетического кетоацидоза, возникшие после лечения антипсихотиком. Также известны случаи ремиссии диабета после прекращения лечения этими препаратами.

Кроме этого, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях наблюдались различия в уровне глюкозы крови. Например, в исследовании CATIE наблюдалось существенно более выраженное повышение уровня HbA_{1c} при использовании оланзапина (0,4%) по сравнению с кветиапином (0,04%), рисперидоном (0,07%), перфеназином (0,09%) и zipразидоном (0,11%). Если такие различия персистировали при более длительном лечении, они могли транслироваться в клинически значимые различия в частоте развития диабета между разными препаратами.

Механизм, посредством которого антипсихотические препараты индуцируют диабет, четко не известен и, снова, имеется вероятность того, что вовлечено несколько разных систем. Кроме того, что возможен непрямой эффект на риск развития диабета через увеличение веса тела, исследования *in vitro* и на животных продемонстрировали, что антипсихотики могут оказывать эффект на секрецию инсулина и на резистентность к инсулину.

В целом, имеются четкие доказательства того, что использование антипсихотиков ассоциируется с повышенным риском развития диабета, но этот риск небольшой, если сравнивать с другими традиционными диабетическими факторами риска. Доказательства относительно различного эффекта между разными антипсихотиками менее четкие. Учитывая наше понимание взаимосвязи между ожирением и диабетом, вполне вероятно, что в тех случаях, когда наблюдается существенное прибавление в весе, индуцированное антипсихотиком, которое приводит к ожирению при длительном периоде лечения, это может способствовать развитию диабета. Таким образом, могут существовать различия между разными антипсихотиками относительно риска развития диабета.

3.5. Сердечно-сосудистые события

Большое исследование в ОК, в которое вовлекли 46 136 пациентов с ТПЗ и 300 426 человек в группу контроля, продемонстрировало, что соотношение риска (СР) для смертности от ИБС у людей с ТПЗ по сравнению с группой контроля составляло 3,22 (95% ДИ, 1,99–5,21) для больных в возрасте 18–49 лет, 1,86 (95% ДИ, 1,63–2,12) для больных в возрасте 50–75 лет и 1,05 (95% ДИ, 0,92–1,19) для больных старше 75 лет. Относительно смерти от инсульта СР составляло 2,53 (95% ДИ, 0,99–6,47) для больных моложе 50 лет, 1,89 (95% ДИ, 1,50–2,38) для больных в возрасте 50–75 лет и 1,34 (95% ДИ, 1,17–1,54) для больных старше 75 лет. По сравнению со здоровыми людьми из группы контроля люди с ТПЗ, которым не были назначены антипсихотики, имели повышенный риск развития ИБС и инсульта, тогда как больные, которым были назначены такие препараты, имели даже более высокий риск. Больные, которые получали более высокие дозы, имели самый высокий риск смерти как от ИБС, та и от инсульта. Однако экспозиция к атипическим антипсихотикам не была связана со смертностью от ИБС. По сравнению с контрольной группой без психиатрических заболеваний, полностью скорректированные СР для смерти от ИБС в подгруппе больных с ТПЗ

были таковыми: 1,38 (95% ДИ, 1,08–1,76) для больных, которым не были назначены антипсихотики, 0,86 (95% ДИ, 0,52–1,41) для больных, которым когда-либо назначался атипичский антипсихотик и 2,12 (95% ДИ, 1,82–2,47) для больных, получавших только стандартные антипсихотики.

Хорошо проведенное ретроспективное фармако-эпидемиологическое когортное исследование, в которое вовлекли более 90 000 людей, получавших антипсихотики, выявило повышение частоты внезапной сердечной смерти в 1,99–2,26 раза у людей, которые принимали на момент исследования типические и атипические антипсихотики. Риск увеличивался при более высоких дозах и повышенного риска не выявляли у людей, которые принимали антипсихотики раньше. Не было выявлено различий между типическими и атипическими антипсихотиками. Причина для выявления таких находок в этом исследовании четко не была установлена.

В настоящее время не имеется данных относительно клинических исходов для различий в избыточном весе, риске диабета и дислипидемии при использовании каждого антипсихотика второй генерации в терминах жестких конечных точек, таких как нефатальные и фатальные ССЗ и общая смертность.

4. Рекомендации для скрининга и мониторинга факторов риска сердечно-сосудистого заболевания и диабета

На протяжении последних лет были разработаны как национальные, так и международные рекомендации относительно скрининга и мониторинга, но они не применяются рутинно при лечении пациентов. В наиболее недавние рекомендации NICE относительно лечения пациентов с шизофренией включена необходимость всестороннего мониторинга физического здоровья и предлагается вовлекать в этот процесс врачей общей практики. В некоторых недавних рекомендациях по лечению диабета диагноз шизофрении и использование антипсихотиков определены как факторы риска развития диабета.

5. Оценка риска развития ССЗ

В европейских рекомендациях по предупреждению ССЗ предлагается, чтобы люди с известным ССЗ, диабетом 2 типа или диабетом 1 типа с микроальбуминурией или с очень высокими

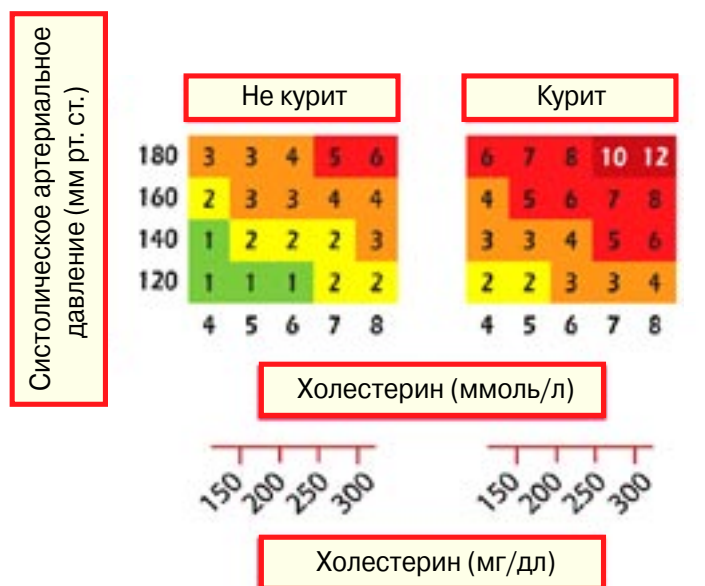


Рисунок 1. Относительный риск фатального сердечно-сосудистого заболевания.

уровнями индивидуальных факторов риска автоматически подвергались активной коррекции всех факторов риска.

Для других людей в рекомендациях предлагается, чтобы им проводилась коррекция факторов риска в соответствии с общим риском развития ССЗ. Общий риск рассчитывается с помощью диаграммы в зависимости от возраста, пола, курения, систолического АД и общего холестерина либо соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП. В этих диаграммах коррекция риска сфокусирована на мужчин в возрасте свыше 50 лет и на женщин в возрасте свыше 55 лет.

Недавно полученные доказательства свидетельствуют, что пациенты с ТПЗ в типичных случаях моложе, имеют более высокий уровень артериального давления и с большей вероятностью являются курильщиками, по сравнению с популяциями, которые использовались для разработки систем оценки риска развития ССЗ, таких как Фремингемская и система “Score”, поэтому имеется необходимость подтверждения балла риска для этой специфической популяции психиатрических пациентов.

Для обеспечения того, чтобы более молодые пациенты с высоким риском развития ССЗ по сравнению с другими людьми того же возраста получили вовремя лечение, в европейских рекомендациях по предупреждению ССЗ создана также карта относительного риска, в которой относительный риск базируется на курении, систолическом артериальном давлении и общем холестерине (рис. 1).

Учитывая тот факт, что в настоящее время не имеется системы расчета риска для людей с ТПЗ и принимая во внимание высокие показатели смертности от ССЗ у людей с ТПЗ, о чем говорилось ранее, мы рекомендуем, чтобы решение проводить коррекцию факторов риска развития ССЗ в этой группе пациентов базировалось на относительном риске, как представлено на рис. 1. В тех случаях, где индивидуальные факторы риска существенно повышены, может возникать необходимость их коррекции на индивидуальной основе.

Ожирение и метаболические нарушения также выявляются у детей и подростков, которые принимают антипсихотический препарат. Учитывая высокий риск у этих пациентов, мы рекомендуем проводить тщательный мониторинг факторов риска, таких как вес и уровни липидов в этой группе пациентов, назначая соответствующую диету, выполняя коррекцию стиля жизни и назначая препараты в соответствии с недавними педиатрическими рекомендациями.

5.1. Какие тесты и когда?

Оценка риска развития ССЗ в общей популяции обычно проводится в пределах первичного звена медицинской помощи. Однако многие пациенты с серьезными психиатрическими заболеваниями нередко имеют очень плохой доступ к медицинской помощи на уровне первичного звена. Однако проведение ежегодного скрининга наличия метаболических нарушений и риска развития ССЗ у пациентов с ТПЗ может иметь хорошее соотношение стоимость-эффективность, поскольку при этом снижается стоимость лечения осложнений диабета.

Психиатры часто находятся в наилучшем положении, чтобы координировать оценку риска ССЗ и назначение лечения.

Особенно важно установить исходный риск развития ССЗ на момент первичной оценки пациента, чтобы потом можно было проводить мониторинг последующих изменений на протяжении лечения.

Поэтому медицинский анамнез и клиническое обследование должны включать:

- анамнез предыдущих ССЗ, диабета или других связанных заболеваний;
- семейный анамнез преждевременного развития ССЗ, диабета или других связанных заболеваний;
- привычка курить;
- вес и рост, чтобы рассчитать ИМТ и окружность талии;
- глюкоза в крови натощак;
- липиды крови натощак: общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП;
- артериальное давление (измерять дважды и учитывать средний показатель), ЧСС, аускультация сердца и легких, пульс на стопах;
- ЭКГ

Нормальные и патологические показатели для уровня глюкозы крови натощак, липидов крови натощак и артериального давления представлены в таблице 3.

Рекомендуют, чтобы измерения проводились на момент первичной оценки пациента и перед первым назначением антипсихотического медикамента (рис. 2). Частота проведения повторных тестов будет зависеть от медицинского анамнеза пациента и распространенности исходных факторов риска.

Для пациентов с нормальными исходными результатами тестов рекомендуют, чтобы биохимические измерения повторялись через 6 недель и 12 недель и, по крайней мере, ежегодно после этого. Частота повторных тестов будет зависеть от наличия факторов риска и выявленных нарушений. На протяжении начальной фазы лечения важно измерять вес еженедельно, чтобы идентифицировать тех индивидуумов, которые быстро набирают вес при лечении психотропным препаратом.

У пациентов с диабетом оценка контроля гликемии проводится посредством регулярного измерения гликозилированного гемоглобина (HbA1C) (приблизительно каждые 3 месяца).

6. Коррекция факторов риска сердечно-сосудистого заболевания

Рекомендованные вмешательства для коррекции факторов риска ССЗ подытожены на рисунке 2.

6.1. Привычка курить

Курильщиков нужно поощрять прекратить курение всех форм табака. Если пациент выражает желание прекратить курить, ему

можно посоветовать никотинзаместительную терапию или другое фармакологическое вмешательство.

6.2. Масса тела

Поддержание массы тела в здоровых пределах посредством здорового питания и регулярной физической активности является ключевым компонентом снижения риска развития ССЗ. У пациентов, которые имеют избыточный вес на момент первичной оценки или которые демонстрируют признаки раннего прибавления веса при лечении антипсихотическим медикаментом, нужно предпринять быстрое действие.

Пациентам нужно советовать сбросить вес, если они:

- имеют ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ (особенно если этот показатель превышает 30 кг/м^2);
- окружность талии превышает 88 см у женщин или 102 см у мужчин.

Недавно был выполнен метаанализ 10 рандомизированных исследований, в которые вовлекли 482 пациентов, получавших антипсихотики, чтобы оценить эффективность модификации стиля жизни. Исследования продолжались от 2 до 6 месяцев и в них было выявлено статистически значимое снижение средней массы тела приблизительно на 2,5 кг при модификации стиля жизни по сравнению с обычным лечением.

Можно советовать обратиться пациентам к диетологу. Советы по изменению стиля жизни должны включать информацию о важности здорового питания и регулярных физических нагрузок.

Можно рассмотреть возможность переключения на другой антипсихотик, если пациент при лечении существенно набирает вес, особенно, если терапевтический эффект этого препарата ограничен.

В исследованиях проверялись несколько фармакологических препаратов с целью предупреждения индуцированного антипсихотиком прибавления веса или уменьшения уже набранного веса. Ни один препарат не показал особенной эффективности, но в недавнем систематическом обзоре выявили предварительные доказательства того, что метформин может уменьшать скорость прибавления веса как у взрослых пациентов, так и подростков, принимающих атипичные антипсихотики. Хотя необходимы более продолжительные исследования, метформин уже может рассматриваться у пациентов с дополнительными факторами риска, такими как персональный или семейный анамнез метаболических нарушений.

6.3. Диабет и глюкоза в крови натощак

ВОЗ определила диабет как уровень глюкозы плазмы натощак 7 ммоль/л . В бессимптомного индивидуума диагноз должен быть подтвержден посредством повторения этого изменения на следующий день. Изменение гликозилированного гемоглобина в будущем могут применять для диагностики диабета.

При всех формах диабета неадекватный контроль гликемии приведет к появлению осложнений диабета. Эти осложнения включают: диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическое заболевание почек и повышенный риск инфекции. Целью метаболического контроля при диабете должно быть достижение уровней HbA1C ниже 7% от общего уровня гемоглобина.

Пациенты с диабетом 2 типа вероятно будут требовать дополнительного фармакологического лечения, но такое лечение не отличается от лечения общей популяции.

Таблица 3. Патологические показатели для основных измеряемых факторов риска ССЗ.

	Патологический показатель
Глюкоза в крови натощак	Нарушение уровня глюкозы натощак: между 6,1 и 7 ммоль/л Диабет: $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$
Липиды	
Общий холестерин	Без диабета: $> 5 \text{ ммоль/л}$ При диабете: $> 4,5 \text{ ммоль/л}$
Холестерин ЛПНП	Без диабета: $> 3 \text{ ммоль/л}$ При диабете: $> 2,5 \text{ ммоль/л}$
Артериальное давление	Без диабета: $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ При диабете: $> 130/80 \text{ мм рт. ст.}$

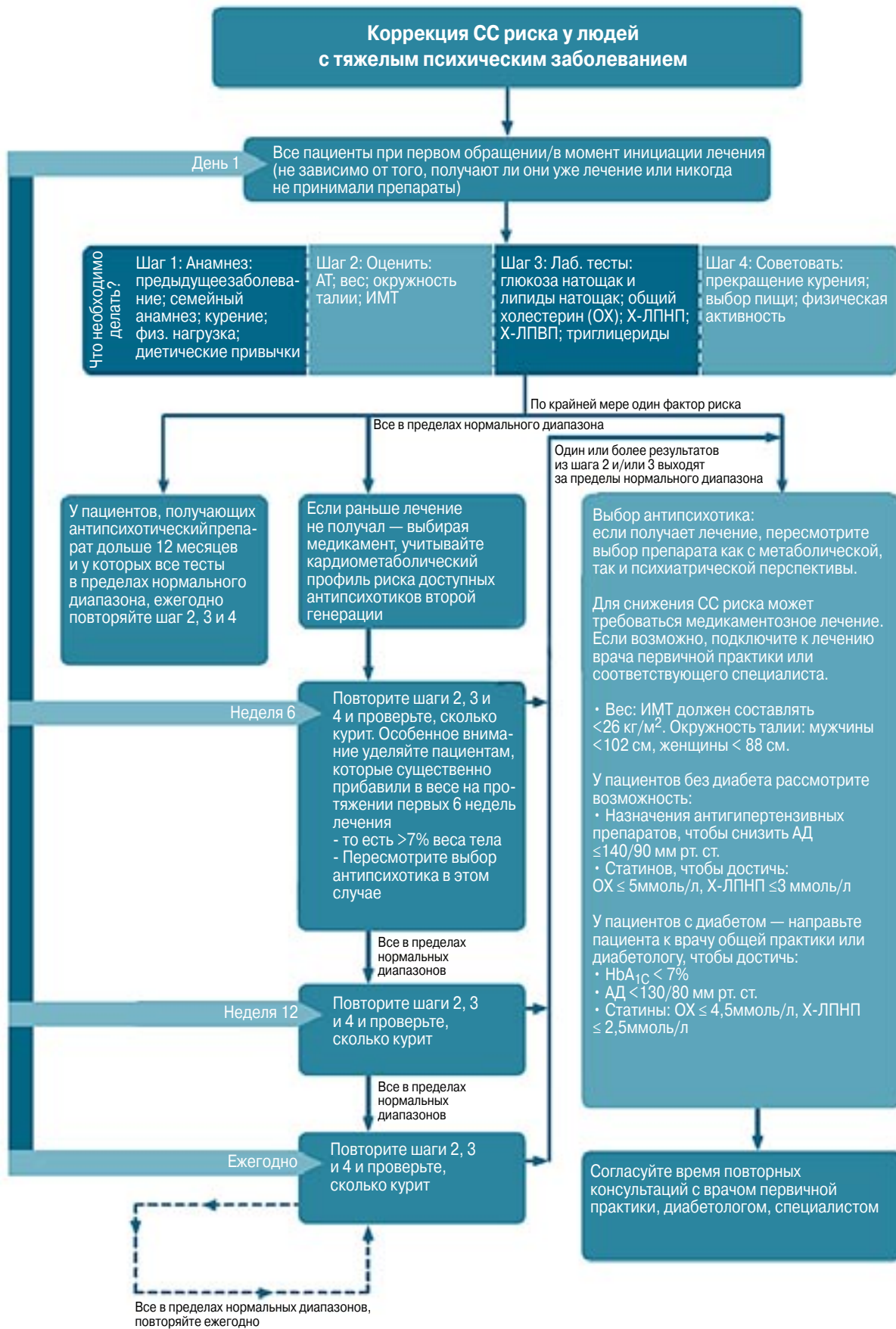


Рисунок 2. Коррекция сердечно-сосудистого риска у людей с тяжелым психическим заболеванием.

Пациентов с диагностированным диабетом должен регулярно видеть врач и/или обученная медсестра с частотой, которая зависит от назначенного лечения. Регулярно нужно измерять глюкозу в крови натощак и HbA_{1c} (приблизительно каждые 3–6 месяцев). Ежегодное обследование должно включать измерение факторов риска ССЗ, экскрецию альбумина с мочой и креатинин сыворотки, обследование глаз, а также обследование стоп с целью ранней диагностики осложнений.

Лечение инсулином должно инициироваться и его мониторинг проводиться персоналом, имеющим опыт лечения диабета. Особое внимание нужно уделять предупреждению гипогликемии у пациентов, получающих терапию инсулином.

В «Программе предупреждения диабета» было продемонстрировано, что метформин ассоциируется со снижением частоты возникновения диабета. С целью предупреждения диабета метформин рекомендуют использовать только для индивидуумов с очень высоким риском (пациенты с комбинацией нарушенных уровней глюкозы натощак [6,1–7,0 ммоль/л] и нарушенной толерантности к глюкозе, ожирения, при возрасте до 60 лет и при наличии по крайней мере одного другого фактора риска развития диабета).

Имеются предварительные доказательства того, что метформин улучшает чувствительность к инсулину, а также уровни глюкозы и HbA_{1c} у людей с ТПЗ.

6.4. Уровни липидов крови натощак

Коррекция повышенных уровней липидов крови натощак должна выполняться в контексте оценки общего риска развития ССЗ (рис. 1).

Целевыми уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП соответственно должны быть менее 5 ммоль/л и менее 3 ммоль/л. Более жесткие целевые уровни менее 4,5 ммоль/л и менее 2,5 ммоль/л рекомендуются для пациентов с установленным диагнозом ССЗ или диабета (таблица 3).

Было продемонстрировано, что терапия статинами является эффективной при лечении дислипидемии у пациентов с ТПЗ. Психиатры, которые вовлечены в коррекцию липидов у пациен-

тов, должны знать о необходимости контроля функции печени, а также уровня креатинина.

6.5. Артериальное давление

Высокий уровень артериального давления часто проходит незамеченным у пациентов с тяжелыми психиатрическими заболеваниями. Рекомендуется целевой уровень АД менее чем 140/90 мм рт. ст.

Для коррекции умеренной гипертензии может быть достаточно изменения стиля жизни, хотя большинству пациентов с артериальной гипертензией необходимо назначать фармакологическое лечение.

6.6. Коррекция нежелательных эффектов антипсихотиков на факторы риска ССЗ

При выборе психотропного медикамента нужно принимать во внимание потенциальные эффекты различных препаратов на факторы риска ССЗ, такие как излишний вес, уровни глюкозы и профили липидов, особенно у пациентов с избыточным весом, при наличии диабета или при высоком общем риске развития ССЗ. Принятие клинического решения является комплексным и при этом рассматриваются также аспекты эффективности. Дилемма часто возникает относительно клозапина, поскольку во многих рекомендациях этот препарат предлагается как антипсихотик выбора для пациентов с рефрактерной шизофренией, а клозапин ассоциируется с самым высоким риском прибавления в весе и ухудшения связанных факторов риска ССЗ.

6. Итог и выводы

Эта статья опубликована с целью улучшения лечения пациентов, страдающих ТПЗ. Наша цель – инициировать кооперацию в плане лечения таких пациентов между различными специалистами, а также повысить осведомленность у психиатров и врачей первичной практики, которые оказывают помощь пациентам с ТПЗ, относительно необходимости проведения скрининга и коррекции факторов риска ССЗ и диабета.