

12. Arbab A.S., Koizumi K., Toyama K., Araki T. Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines // J. Nuc. Med. 1996. Vol. 37, № 9. P. 1551-1156.

МАЛЬЧУГИНА ЕЛИЗАВЕТА ЛЕОНИДОВНА – заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, Республиканский клинический онкологический диспансер; главный внештатный специалист по лучевой диагностике, Министерство здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (ironko@medinform.su).

MALCHUGINA ELIZAVETA LEONIDOVNA – currently holds the position of deputy chief medical officer for diagnosis and polyclinic, Republic Clinical Oncology Center; leading free-lance radiology expert, Chuvash Republic Ministry of Health and Social Development, Russia, Cheboksary.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА. См. с. 421.

АГАФОНКИНА ТАТЬЯНА ВСЕВОЛОДОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры функциональной и лабораторной диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

AGAFONKINA TATYANA VSEVOLODOVNA – candidate of medical sciences, associate professor of Functional and Laboratory Diagnostics Chair, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.

УДК 616.313; 616.31
ББК 56.6

Л.Р. МУХАМЕДЖАНОВА, Р.Ю. ИЛЬИНА

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ТЕРАПИИ ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ СРЕДИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Ключевые слова: переломы костей, нейролептики, антидепрессанты, остеопороз, психически больные.

Проведен анализ историй болезни психически больных с перенесенными травмами, госпитализированных в РКПБ имени В.Н. Бехтерева (г. Казань) в период с 1996 по 2010 г. Проведена сравнительная оценка частоты травм среди больных с различными типами психотропной терапии и факторами риска возникновения остеопороза. Выявлено увеличение частоты переломов шейки бедренной кости среди пациентов, принимавших типичные нейролептики и нейролептики совместно с антидепрессантами. Обнаружена зависимость между частотой переломов и длительностью госпитализации, индексом массы тела, количеством назначаемых препаратов. Рекомендована разработка профилактических программ для психически больных при длительной терапии психотропными средствами.

L.R. MUCHAMEDZHANOVA, R.Yu. ILYINA

ANALYSIS CORRELATIONS BETWEEN THE THERAPY OF PSYCHOTROPIC DRUGS AND OSTEOPOROTICS FRACTURES AMONG PSYCHIATRIC PATIENTS

Key words: bone fractures, neuroleptics, antidepressants, osteoporosis, psychiatric patients.

Analysis history of psychiatric patients with transferred fractures hospitalized in Republic Clinical Psychiatric hospital V.N. Behtereva's name (Kazan) by the 1996-2010 years is carried out. Comparative assessment of the frequency trauma into the psychiatric patients with another types psychotropic therapy and factors risk of the emergence osteoporosis was defined. The increase frequency of femur neck fractures in the patients accepting typical neuroleptics and neuroleptics with antidepressants was taped. Dependence between frequency of fractures and duration of hospitalization, index body masses, number of medicinal preparations was discovered. Development of prophylactic programmed for psychiatric patients with long duration of psychotropic drug therapy was recommended.

Проблема лечения пациентов с повреждениями опорно-двигательного аппарата и психическими расстройствами является актуальной. По данным И.Ю. Ключкина и соавт. (2005 г.), в Москве психически больные составляют 5% от общего числа пострадавших с травмами. Наиболее частыми были переломы костей таза, позвоночника и костей голени [2]. Одной из причин высокой распространенности переломов среди психически больных является развитие как сенильного, так и лекарственного остеопороза [5, 7, 12].

Для лечения шизофрении широко применяются нейролептики, которые повышают уровень пролактина в крови [1]. Пролактин тормозит выработку гонадотропных гормонов в гипоталамусе, и периферический эффект проявляется в виде снижения выработки в половых железах лютеинизирующего и фолликулстимулирующего гормонов [10]. Снижение концентрации половых гормонов приводит к снижению активности остеобластов, реабсорбции кальция в кишечнике и увеличению его выделения почками. При длительном приеме нейролептиков побочными эффектами являются остеопения и остеопороз.

Антидепрессанты также оказывают остеопоретическое действие [3]. Доказано, что среди трициклических антидепрессантов только amitриптилин повышает риск переломов, в основном увеличивая возможность падений.

Депрессивные расстройства часто связаны с общим ухудшением здоровья и изменением образа жизни, что способствует развитию осложнений в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [9]. Депрессии часто связаны с курением [4], которое способствует снижению количества эстрогена и нарушению всасывания кальция в кишечнике [11], что также приводит к снижению МПКТ. Депрессии неразрывно связаны с увеличением потребления алкоголя, что снижает активность деления клеток организма и нарушает их нормальное функционирование, что также ведет к снижению МПКТ [8]. Депрессии связаны также с гиподинамией, что является одним из ключевых факторов в развитии остеопороза [11]. Также давно известна ассоциация между депрессией и индексом массы тела, который коррелирует с МПКТ. Объясняется эта связь двумя механизмами: во-первых, в жировых клетках накапливается эстроген, который стимулирует образование костной ткани [12], во-вторых, жировая ткань повышает сопротивляемость скелета к физическим нагрузкам и стимулирует активность остеобластов [6].

Таким образом, развитие остеопороза у психически больных и увеличение риска остеопоретических переломов могут быть связаны с воздействием нескольких факторов.

Целью исследования являлся анализ связи между частотой переломов среди психически больных и факторами риска развития остеопороза.

Материалы и методы исследования. Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ 814 историй болезни пациентов в возрасте от 22 до 89 лет (средний возраст – $58,6 \pm 12,7$ года), проходивших лечение в РКПБ в период с 1996 по 2010 г. Среди проанализированных историй болезни 52,6% пациентов (428 чел.) были мужчины и 47,4% (386 чел.) – женщины. Статистический анализ результатов проводили при помощи программы «SPSS-14 for Windows» с вычислением средней арифметической – M , ошибки средней арифметической – m . Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия достоверности – t (критерий Стьюдента, Ньюмена–Кейсла). Для выяснения зависимости между отдельными показателями применялся корреляционный анализ. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

С целью выявления факторов риска все больные по типу психотропной терапии были разделены на несколько групп – группа больных, принимавших типичные нейролептики (хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол, флупентиксол и др.); атипичные нейролептики (клозапин, сульпирид, рисперидон, оланзапин и др.); трициклические антидепрессанты (амитриптилин, азафен и др.); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин и др.), и группа, принимавшая разные типы психотропных средств.

Определение суточной нейролептической нагрузки больных проводилось по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту. Согласно ему, эффективность всех нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата (British National Formulary, 2003).

Всего за период с 1996 по 2010 г. травмы диагностированы у 814 психически больных. Из них под категорию «остеопоретические переломы» входило 412 случаев (50,61%), т.е. половина всех травм в РКПБ. Диагноз «остеопоретический перелом» был поставлен на основании данных рентгенологического исследования (истончение/прерывистость кортикального слоя кости, увеличение межтрабекулярных промежутков, истончение костных трабекул, поперечная или косая линия перелома). В данную категорию включались переломы, которые считаются типичными для остеопороза – переломы шейки бедренной кости, костей предплечья и переломы позвоночника. Не включались в данную группу переломы, полученные пациентами в молодом возрасте в результате попыток суицида, побега. В категорию больных с остеопоретическими переломами включались больные старше 45 лет, получившие травмы в результате падения. В разные годы доля больных с остеопоретическими переломами варьировала от 22,92% (2003 г.) до 71,05% (1999 г.). Средний возраст пациентов, перенесших травму, – $43,15 \pm 9,85$, средний возраст пациентов с остеопоретическими переломами – $65,23 \pm 3,03$ ($p < 0,01$). Столь значимый разрыв между средним возрастом пациентов объясняется причинами остальных травм. Переломы, полученные при попытке побега и суицида, получают в основном люди молодого возраста. Остеопоретические переломы же более характерны для старшей возрастной группы. С этим связаны и гендерные различия. В группе пациентов с остеопоретическими переломами преобладают женщины – 304 (73,8%), в остальных травмах различия между полом не достоверны (53,73% женщин и 46,27% мужчин); полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [2].

Обращает на себя внимание отсутствие возрастных различий между больными, получавшими разные виды психотропной терапии (табл. 1). Средний возраст всех пациентов, получивших травму, составил 62,18-68,57 года. Причем в группах, принимавших антидепрессанты, количество женщин статистически значимо преобладало.

Чаще всего депрессивные расстройства диагностируются у женщин, которые настроены на лечение более лояльно, чем мужчины.

Индекс массы тела (ИМТ) у психически больных в основном соответствовал норме (20-25), но с тенденцией к уменьшению. В группе больных со смешанным приемом психотропных препаратов индекс массы тела был наименьшим (19,62). Возможно, это связано с тем, что данная группа пациентов является наиболее тяжелой и имеет длительный стаж госпитализации (13,25 года) (табл. 1). Отсутствие инсоляции, однообразная диета, малоподвижный образ жизни приводят к высокой частоте переломов среди этой категории больных [5, 9] (табл. 2).

Самым высоким индекс массы тела был у больных, принимавших антидепрессанты. Это связано с преобладанием в ней женщин (61-64%) и тенденцией пациентов с депрессиями к переяданию [1, 4]. Нужно отметить, что основная масса психически больных имеет низкий ИМТ (менее 20), при этом была выявлена корреляционная зависимость ИМТ от длительности госпитализации ($r = 0,786$; $p < 0,05$). Низкий ИМТ – один из факторов риска развития остеопороза [9]. Большинство психически больных подвержены алкогольной и табачной зави-

симости (табл. 1). Наименьшее число таких больных – среди принимавших антидепрессанты, что может быть связано с преобладанием в ней женщин среднего возраста. Хронический прием алкоголя и курение также являются отягощающими факторами, ведущими к развитию остеопороза [8, 11].

Таблица 1

Факторы риска у психически больных с разными типами психотропной терапии

Показатель	Нейролептики		Трициклические антидепрессанты (n = 143)	Ингибиторы обратного захвата серотонина (n = 122)	Смешанный прием (n = 233)
	типичные (n = 218)	атипичные (n = 98)			
Возраст, годы	62,18±12,3	66,94±9,5	64,21±10,1	67,44±21,0	68,57±18,9
Пол, женщины, %	53,28	45,33	61,19	64,93	51,77
Индекс массы тела	22,16±4,58	23,84±6,25	25,83±7,11	24,46±5,15	19,62±9,33
Прием алкоголя, %	67,24	72,31	54,84	55,29	69,43
Курение, %	62,61	64,85	54,83	57,12	68,22
Среднее количество принимаемых препаратов	5,6±1,04	4,8±0,95	5,1±1,03	4,4±0,88	4,1±0,93
Стаж госпитализации, годы	12,77±4,62	9,17±5,29	8,18±7,21	9,14±5,88	13,25±4,19
Средняя суточная доза нейролептика, г	216,28±67,2	187,55±53,8	-	-	151,13±87,1
Двигательные нарушения, %	24,16	9,48	1,15*	0,95*	26,66
Деменция, %	18,24	14,28	8,65	3,25*	19,11
Депрессивные расстройства, %	61,13	57,22	83,71	89,27	69,94
Предыдущие переломы в анамнезе, %	58,16	51,49	34,18	33,05*	70,54
Прием препаратов, индуцирующих остеопороз, %:					
бензодиазепины	38,21	31,39	44,73	47,35	36,77
глюкокортикоиды	4,21	2,49	3,17	2,09	4,78
антиконвульсанты	15,66	17,28	27,49	22,53	16,84

Примечание. Достоверность статистических различий между группами больных: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Остальные различия статистически недостоверны.

Таблица 2

Локализация переломов в зависимости от типа психотропной терапии, %

Локализация переломов	Нейролептики		Трициклические антидепрессанты (n = 143)	Ингибиторы обратного захвата серотонина (n = 122)	Смешанный прием (n = 233)
	типичные (n = 218)	атипичные (n = 98)			
Шейка бедренной кости	65,45*	48,95	37,22	41,18	70,23**
Переломы костей предплечья	16,42*	15,71	11,25	14,22	12,36
Компрессионные переломы позвоночника	9,17	12,36	15,59	17,79*	10,31
Переломы ребер	3,81	2,59	3,99	5,62	4,22
Остальные переломы	5,15*	20,39	31,95	21,19	2,88*

Примечание. Достоверность статистических различий между группами больных: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Остальные различия статистически недостоверны.

Обращает на себя внимание большое количество принимаемых препаратов одним пациентом (табл. 1). У больного на терапии нейролептиками оно в среднем составило более 5 наименований различных лекарственных средств. В их число входят барбитураты, седативные, антиконвульсанты, ноотропные препараты и др. Поскольку многие пациенты относятся к старшей возрастной группе и имеют сопутствующую патологию, одновременно принимаются и симптоматические лекарственные средства (гипотензивные, антиаритмические и др.). Среди

препаратов, принимаемых психически больными, многие обладают побочными эффектами, влияющими на состояние костной ткани [4].

Это антиконвульсанты, непрямые антикоагулянты, барбитураты, глюкокортикоиды. Последние назначаются довольно часто (табл. 2) в связи с высокой распространенностью среди психически больных кожно-аллергических заболеваний. Совместный прием этих препаратов с нейролептиками усиливает отрицательное воздействие на метаболизм костной ткани, провоцируя остеокластическую резорбцию [12].

Наличие у каждого второго пациента в анамнезе перенесенной травмы свидетельствует о наличии у этих больных деструктивных процессов в костной ткани [3], (табл. 1).

Средняя суточная доза нейролептика не превышала 250 у.е. и была выше при назначении типичных нейролептиков. Это связано с широким использованием депо-препаратов и более дешевых по стоимости лекарственных средств. В отличие от атипичных нейролептиков типичные чаще вызывают двигательные экстрапирамидные расстройства, которые регистрировались у каждого пятого больного, их принимавшего (табл. 1).

В структуре переломов преобладали травмы проксимального отдела шейки бедренной кости – от 70,23 до 37,22% (табл. 2). Максимальная частота данного вида переломов наблюдалась у больных со смешанным приемом психотропного средства. Возможно, это связано с преобладанием в данной группе больных старшего возраста и с более длительным стажем госпитализации по сравнению с другими группами (табл. 1). Наименьшая частота переломов шейки бедренной кости была выявлена среди больных при монотерапии антидепрессантами. Более половины всех травм пациенты получали непосредственно в стационаре – при потере равновесия, резком вставании, падении с кроватей, лестниц, сопротивлении медперсоналу. Длительный приём психотропных средств приводил к головокружению, гипостатическим обморокам, вялости и сонливости, двигательным нарушениям.

Переломы костей предплечья были вторыми по частоте среди травм всех локализаций (табл. 2) и также происходили при падении больных в стационаре.

Компрессионные переломы позвоночника в основном были связаны с попытками суицида, поэтому регистрировались чаще у больных с депрессивными расстройствами (табл. 1), принимавшими антидепрессанты. Поэтому они диагностировались вместе с другими сочетанными травмами – переломами костей таза, пяточных и костей голени [2].

Многочисленные травмы у психически больных – фактор, отягощающий деятельность психиатрического стационара. Диагностика, лечение и длительная реабилитация этих пациентов увеличивают финансовые затраты и нагрузку на медперсонал. Травмы у психически больных увеличивают показатели больничной летальности, инвалидизации и стоимости медицинской помощи [2]. Лечение некоторых травм (компрессионные переломы позвоночника, шейки бедренной кости) является высокотехнологичным видом медицинской помощи, проводится в специализированных медицинских учреждениях и требует дополнительного финансирования и привлечения высококвалифицированных врачей-специалистов.

Около половины всех травм у психически больных – это остеопоретические переломы, связанные с развитием как сенильного, так и лекарственного остеопороза. Хронический прием психотропных препаратов, имеющих остеопороз-индуцирующий эффект, сниженная инсоляция, однообразная и бедная эссенциальными составляющими диета, отсутствие физических нагрузок,

вредные привычки и низкий индекс массы тела – это факторы, способствующие развитию системного остеопороза.

Изменить статистику основных травм среди психически больных в настоящее время вряд ли представляется возможным. Однако уменьшение частоты остеопоротических переломов среди психически больных в возрасте старше 65 лет, длительно пребывающих в стационаре, возможно за счет разработки и реализации программ по профилактике системного остеопороза.

Профилактика остеопороза в настоящее время является приоритетным направлением здравоохранения большинства стран мирового сообщества. ВОЗ считает необходимой разработку глобальной стратегии контроля заболеваемости остеопорозом, выделяя в качестве главных следующие направления: профилактику, скрининговое обследование, лечение, обучение специалистов здравоохранения. К сожалению, исследователями не представлены комплексные диагностические программы, позволяющие оценить все факторы риска развития остеопороза у психически больных, не предложены меры профилактики и способы фармакоррекции выявленных нарушений. Изучению данных вопросов и посвящена наша дальнейшая исследовательская работа.

Литература

1. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Вяткина В.А. Коррекция нейроэндокринных дисфункций при длительной терапии рисперидоном фазнопротекающих эндогенных психозов у женщин // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: сб. науч. тр. М.: Медицина, 2004. С. 65-77.
2. Клюквин И.Ю., Охотский В.П., Суваляев А.Г. Лечение поврежденных опорно-двигательного аппарата у больных с психическими расстройствами // Здоровье столицы: IV Московская ассамблея: сб. науч. тр. (15 декабря 2005 г.). М.: Отечество, С. 15-16.
3. Козлова М.В., Панин А.М., Бурмистров И.В. Гистоморфометрическая оценка качества альвеолярной кости челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом // Стоматология. 2007. Т. 8. С. 573-578.
4. Эндокринология психотропных препаратов / Г. Лаакман, Э. Ерентраут, К. Кун, и др. // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, вып. 2. С. 123-145.
5. Abel K., Heatlie H., Howard L. Sex- and age- specific incidence of fractures in mental illness: a historical, population-based cohort study // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69(9). P. 1398-1403.
6. Bushe C., Yeomans D., Floyd T. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // Psychopharmacology. 2008. № 22. P. 56-62.
7. Byerly M., Suppes T., Tran Q. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar disorders recent developments and current perspectives // J. Clin. Psychopharmacol. 2007. № 27(6). P. 639-661.
8. Chakkalakal D. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair // Alcohol Clin. Exp. Res. 2005. № 29. P. 2077-2090.
9. Korpelainen R., Korpelainen J., Heikkinen J. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index—a population-based study // Bone. 2006. № 39. P. 385-391.
10. O'Keane V., Meaney A. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? // J. Clin. Psychopharmacol. 2005. № 25(1). P. 26-31.
11. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // Psychopharmacol. 2008. № 22. P. 70-75.
12. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants // Expert Rev. Neurother. 2009. № 9(1). P. 137-141.

МУХАМЕДЖАНОВА ЛЮБОВЬ РУСТЕМОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lr71@bk.ru).

MUCHAMEDZHANOVA LYUBOV RUSTEMOVNA – doctor of medical science of stomatological diseases and new technology department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ИЛЬИНА РОЗА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия, Россия, Казань (ilroza@yandex.ru).

ILYINA ROZA YUR'EVNA – candidate of medical sciences, assistant of maxillofacial surgery and surgical stomatology department, Kazan State Medical Academy, Russia, Kazan.
