

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ПРОЛАКТИНА, ЭСТРАДИОЛА И ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ПРИ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Л.Н. Горобец, М.Г. Узбеков

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Исследована динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизофренией и шизоаффективным расстройством в процессе терапии атипичными антипсихотиками в сравнении с типичным нейролептиком галоперидолом. Выявлены особенности влияния каждого из изученных препаратов на метаболизм половых гормонов и пролактина. Изменение соотношения эстрадиол/тестостерон наряду с повышением уровня пролактина может являться основой для развития репродуктивных дисфункций у женщин с шизофренией и ШАР.

В течение последних лет поиск новых антипсихотических средств направлен на создание препаратов, которые быстро и эффективно воздействуют как на продуктивную, так и на негативную симптоматику, а кроме того улучшают когнитивные функции, не вызывают побочных эффектов и сохраняют терапевтический эффект в течение длительного периода. Появление атипичных антипсихотиков (АА), таких как клозапин, оланзапин и кветиапин позволило частично решить данную проблему, благодаря иному соотношению действия этих препаратов на дофаминовые и серотониновые рецепторы [4,11,14]. Однако так же, как и традиционные нейролептики, обладая полирецепторной активностью, атипичные антипсихотики кроме основного антипсихотического действия вызывают ряд нейроэндокринных дисфункций (НЭД), основой которых является гормональный дисбаланс [2,3,4,5].

Проводимые ранее научные исследования в отделении психиатрической эндокринологии показали зависимость развития НЭД от характера психофармакотерапии [1,6,9]. Анализ литературных данных по проблеме НЭД показал, что подавляющее большинство публикаций посвящено исследованию нейролептической гиперпролактинемии и метаболическим нарушениям [3,4]. В то же время, влияние новых нейролептиков на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось мало изучено. Лишь в единичных исследованиях отмечается высокий уровень частоты встречаемости нарушений менструального цикла (НМЦ) и сексуальных дисфункций, связанных с влиянием нейролептиков не только на уровень пролактина, но и на уровень других гормонов [10,12].

В связи с этим целью настоящего исследования являлось уяснение особенностей влияния терапии клозапином, оланзапином и кветиапином в сравнении с галоперидолом на динамику уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) на различных этапах лечения этими препаратами.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили данные обследования 131 женщины в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст - $34,6 \pm 9,2$). По диагностическим критериям МКБ-10 у 28,3% (37/131) пациенток была диагностирована параноидная шизофрения с непрерывным типом течения (F-20.00), у 52,7% (69/131) - параноидная эпизодическая шизофрения (F-20.01 и F-20.02), и у 19% (25/131) пациенток - шизоаффективное расстройство (F-25.01 и F-25.11).

Основную группу составили 106 пациенток, которым проводилась монотерапия одним из атипичных антипсихотиков (клозапин, оланзапин, кветиапин). Прием каких-либо других нейролептиков или антидепрессантов исключался. Таким образом, в зависимости от назначаемого препарата, было сформировано 3 основные подгруппы больных.

В качестве группы сравнения было обследовано 25 женщин, получавших терапию типичным нейролептиком галоперидолом.

Критериями отбора больных основной и сравнительной групп являлись женский пол; возраст от 18 до 50 лет; верифицированные диагнозы по МКБ-10 параноидной шизофрении (F-20.00, F-20.01, F-20.02) и шизоаффективного расстройства (F-25.01, F-25.11) в стадии обострения; монотерапия одним из препаратов: клозапин, оланзапин, кветиапин или галоперидол; отсутствие органических заболеваний ЦНС, эндокринных заболеваний, верифицированных по МКБ-10, беременности и лактации, информированное согласие пациентов.

Больным, принимавшим нейролептики к началу исследования, в течение 3-5 дней проводился «wash out» период, в течение которого пациенты не получали нейролептики и допускалось применение транквилизаторов при необходимости.

Пациентки, составившие как основные подгруппы, так и группу сравнения обследовались динамически на определенных этапах терапевтического процесса: первый раз (фон) - до назначения изучаемого антипсихотика, второй раз - в середине периода лечения (на 3-4 неделе) и третий раз - на 6-8 неделе терапии.

На всех этапах работы оценивалось психическое состояние пациенток по шкале глобального клинического впечатления (CGI). На первом этапе работы проводилась оценка тяжести психического состояния (CGI-S) с целью сравнения групп. На 2-м и 3-м этапах оценивалась динамика психического состояния (CGI-C). К респондерам относились пациентки, состояние которых оценивалось как «выраженное улучшение» и «существенное улучшение» ($CGI - C \leq 2$), все остальные являлись нонреспондерами.

Определение концентраций гормонов (пролактин, тестостерон, эстрадиол) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом. Забор крови из кубитальной вены производился натощак, в дни клинического осмотра на всех этапах исследования.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной статистической программы «Statistica - 6».

Результаты и их обсуждение

Основные клиничко-демографические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиничко-демографические характеристики исследованных больных

Основные характеристики	Основная группа			Группа сравнения
	Клозапин (I группа)	Оланзапин (II группа)	Кветиапин (III группа)	Галоперидол (IV группа)
Количество	35 (26,7%)	37 (28,3%)	34 (26%)	25 (19%)
Ср. возраст (M ± s)	36,7 ± 7,4	32,5 ± 10	35,2 ± 9,7	34,2 ± 5,1
F 20.00	15 (42,9%)	6 (16,2%)	4 (11,7%)	12 (48%)
F 20.01; 20.02	16 (45,7%)	25 (67,6%)	18 (53%)	10 (40%)
F 25.01; 25.11	4 (11,4%)	6 (16,2%)	12 (35,3%)	3 (12%)
Респ./нонресп.	57%/43%	54%/46%	53%/47%	56%/44%
Длительность заболевания, г. (M ± s)	9,3 ± 5,2	8,4 ± 4,7	7,6 ± 4,5	11,2 ± 5,8
Ср. сут. доза, мг (M ± s)	343,4 ± 91	15,5 ± 5,6	422 ± 43	25,3 ± 10,5

Как видно из данных табл. 1, сравниваемые выборки были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

При оценке тяжести психического состояния по шкале CGI-S статистический анализ выявил различия тяжести состояния у пациенток во II-й и III-й подгруппах ($p=0,04$), а также в III-й и IV-й подгруппах ($p=0,02$). Различий в тяжести психического состояния между I-й и II-й ($p=0,8$), I-й и III-й ($p=0,7$), I-й и IV-й ($p=0,6$) и II-й и IV-й ($p=0,7$) подгруппах выявлено не было. Таким образом, у больных на терапии кветиапином была обнаружена менее выраженная тяжесть психического состояния в начале терапии.

Данные о динамике уровня пролактина в процессе терапии антипсихотиками представлены в табл. 2.

Таблица 2.
Динамики уровня пролактина в зависимости от терапевтической динамики у женщин

Препарат	Клозапин (I группа)			Оланзапин (II группа)		
	O	R	NR	O	R	NR
1 этап	1450,2±260,2	1618,0±101,2	124,76±123,50	1132,0±162,2	1298,6±160,0	915,6±145,0
2 этап	447,5±54,5*	290,13±59,20*†	670,77±65,10*	799,4±79,8*	877,6±159,5*	697,7±134,2*
3 этап	383,3±46,6*	350,69±61,30***	422,46±71,20*	696,6±76,2***	685,4±141,0***	708,7±142,1***
Препарат	Кветиапин (III группа)			Галоперидол (IV группа)		

Этапы	O	R	NR	O	R	NR
1 этап	1676,8±237,5	1863,3±284,5	1381,4±271,4	1564,4±139	1773,86±95,40	1389,33±109,80
2 этап	648,8±188,1*	727,52±163,2*	524,3±128,5*	1892,0±141*	2024,66±87,40*	1781,94±105,70*
3 этап	525,2±137,3*	579,5±152,3*	439,4±121,6*	1843,5±126*	1898,33±92,50	1797,22±98,50

* – $p < 0,01$ – достоверность внутригрупповых различий по сравнению с фоновыми значениями (критерий Вилкоксона)

** – $p < 0,01$ – достоверность внутригрупповых различий между 2-3 этапы (критерий Вилкоксона)

† – $p < 0,01$ – достоверность различий между респондерами и нонреспондерами (критерий Манна-Уитни)

R – респондеры

NR – нонреспондеры

Как видно из табл. 2, фоновые уровни пролактина превышали нормативные показатели как в основной группе, так и в группе сравнения, при этом фоновые показатели во всех подгруппах были сопоставимы ($p=0,7$). В процессе терапии клозапином и кветиапином происходила нормализация уровней пролактина. Характер влияния оланзапина зависел от фонового уровня пролактина в сыворотке крови: при цифрах, превышающих 1000 мМЕ/л, происходило снижение и нормализация показателей к 3-4 неделе терапии, а при нормальных фоновых показателях обнаруживалось повышение уровня пролактина на 3-4 неделе, с последующей его нормализацией на 6-8 неделе терапии. Терапия галоперидолом ассоциировалась с выраженным подъемом уровня пролактина уже на 3-4 неделе ($p=0,00005$) и сохранением его на этом уровне в конце терапии ($p=0,00002$, относительно фона). Динамика уровня пролактина в процессе терапии кветиапином, в отличие от других нейролептиков, являлась дозозависимой ($r = -0,39$; $p=0,029$). На 3-4 неделе терапии клозапином уровень пролактина у респондеров был статистически значимо ниже, чем у нонреспондеров ($p=0,0004$), тогда как на 6-8 неделе динамика данного гормона не зависела от терапевтического эффекта ни на одном из исследуемых препаратов (включая клозапин). Динамика уровня эстрадиола представлена в табл. 3.

Таблица 3

***Динамика уровня эстрадиола у женщин в процессе купирующей терапии АА
(фолликулиновая фаза)
(N ФФ 30-120 пг/мл)***

* $p < 0,05$ – критерий Вилкоксона по сравнению с фоновыми показателями.

R – респондеры

NR – нонреспондеры

На первом этапе исследования гормонального профиля репродуктивной оси было обнаружено, что у ряда пациенток отмечался низкий уровень эстрадиола.

Препарат Этапы	Клозапин (I группа)			Оланзапин (II группа)			Кветиапин (III группа)			Галоперидол (IV группа)		
	Общ. n=29	R n=17	NR n=12	Общ. n=46	R n=24	NR n=22	Общ. n=32	R n=17	NR n=15	Общ. n=33	R n=18	NR n=15
1	57,1± 6,2	55,2±5, 6	63,2± 9,8	71,2±8, 9	67,5±6, 9	76,3±1 1,2	65,3±7, 8	68,1± 7,6	62,8± 9,6	65,3± 8,7	60,8±6, 1	63,4± 5,2
2	29,7± 5,6*	24,5±5, 5*	35,3± 7,2*	35,8±6, 7*	33,7±7, 6*	39,4±8, 5*	34,9±7, 8*	35,7± 8,1*	33,6± 8,7*	37,8± 9,7*	39,7±5, 1	35,2± 6,1
3	26,3± 7,2*	23,7±7, 3*	31,2± 9,2*	36,7±8, 7*	34,8±9, 1*	38,7±1 1,7*	36,4±9, 1*	37,2± 7,9*	35,3± 7,1*	32,7± 6,4*	35,7±6, 2*	32,8± 5,7

Количество таких больных было сопоставимым во всех основных подгруппах и в группе сравнения (42,8% больных в подгруппе клозапина, 48,6% - в подгруппе оланзапина, 53% - на терапии кветиапином и 44% - больных в группе сравнения). При этом в I подгруппе низкие фоновые показатели эстрадиола коррелировали с высокими фоновыми значениями пролактина ($r = -0,48$; $p = 0,01$). В ходе исследования было выявлено снижение уровня эстрадиола в процессе терапии как атипичными антипсихотиками, так и классическим – галоперидолом, при этом данные изменения были выраженными и статистически значимыми уже на 3-4 неделе исследования ($p \leq 0,01$). Число пациенток с уровнем эстрадиола ниже нормы к концу терапии встречалось с одинаковой частотой на всех исследуемых препаратах (80 % больных в подгруппе клозапина, 73% - в подгруппе оланзапина, 85 % - в подгруппе кветиапина и 76 % - в группе сравнения на терапии галоперидолом). Особенностью терапии галоперидолом и оланзапином являлась зависимость снижения уровня эстрадиола от повышения уровня пролактина ($r = -0,59$, при $p = 0,03$ в конце терапии галоперидолом и $r = -0,67$, при $p = 0,01$; $r = -0,58$, при $p = 0,03$; $r = -0,75$, при $p = 0,002$ на всех этапах терапии оланзапином). Эта тенденция, характеризующая терапию оланзапином и галоперидолом, наряду с обнаруженной в начале исследования корреляцией низких значений эстрадиола и высоких показателей пролактина, свидетельствует о том, что гиперпролактинемия непосредственно влияет на синтез эстрадиола в яичниках. По литературным данным [7,13], пролактин, конкурируя с рецепторами гонадотропинов на уровне яичников, тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным гонадотропинам. Кроме того, доказано, что пролактин при добавлении к культуре гранулезных клеток преовуляторных фолликулов оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и прогестерона [6,15].

Динамика уровня тестостерона в процессе исследования имела противоположную тенденцию по отношению к уровню эстрадиола (табл. 4).

Таблица 4

Динамика уровня тестостерона в процессе купирующей терапии АА у женщин (N 0,2-4 нмоль/л)

Препарат Этапы	Клозапин (I группа)			Оланзапин (II группа)			Кветиапин (III группа)			Галоперидол (IV группа)		
	Общ. n=29	R n=17	NR n=12	Общ. n=46	R n=24	NR n=22	Общ. n=32	R n=17	NR n=15	Общ. n=33	R n=18	NR n=15
1	1,9± 0,19	1,5± 0,15	2,4±0, 26**	2,6±0, 22	2,6±0, 32	2,6±0, 33	2,6±0, 28	2,7±0, 38	2,6±0, 43	2,4± 0,2	2,5± 0,22	2,4± 0,28
2	2,2± 0,22	1,9± 0,15	2,5±0, 27	2,8±0, 24	2,9±0, 38	2,5±0, 28	2,7±0, 32	2,6±0, 43	2,8±0, 51	3,0± 0,2*	3,0± 0,33	2,9± 0,37
3	2,6± 0,21*	2,4± 0,23	2,9±0, 16*	3,2±0, 22*	3,2±0, 36	3,1±0, 26	3,4±0, 19*	3,3±0, 28*	3,2±0, 27	3,4± 0,1*	3,4± 0,19*	3,4± 0,14*

* $p < 0,01$ – достоверные отличия от фоновых показателей (критерий Вилкоксона)

R – респондеры

NR – нонреспондеры

При терапии атипичными антипсихотиками (клозапин, оланзапин и кветиапин) отмечалось статистически значимое повышение уровня тестостерона на 6-8 неделе терапии, а в группе галоперидола уже на 3-4 неделе исследования. Количество пациенток с тенденцией к повышению уровня тестостерона, а также пациенток с увеличением уровня тестостерона, превышающим норму (0,2-4 нмоль/л), встречалось с одинаковой частотой на всех исследуемых препаратах в основной группе и группе сравнения (на клозапине 65% и 18%, на оланзапине 59% и 22%, на кветиапине 62% и 26%, на галоперидоле 80% и 24%).

Лишь на терапии кветиапином данная динамика гормона зависела от терапевтического эффекта, а в процессе терапии клозапином, оланзапином и галоперидолом изменение уровня тестостерона у респондеров и нонреспондеров происходило одинаково. В ходе исследования было обнаружено, что низкие уровни эстрадиола коррелировали с высокими значениями тестостерона в процессе терапии как атипичными, так и классическим нейролептиком галоперидолом, что свидетельствует об уменьшении соотношения эстрадиол/тестостерон.

Выводы

Терапия всеми изученными антипсихотическими препаратами вызывала однонаправленные нарушения метаболизма половых гормонов и разнонаправленные колебания концентраций пролактина. Изменение соотношения эстрадиол/тестостерон, наряду с повышением уровня пролактина, может являться основой для развития НМЦ и сексуальных дисфункций у женщин с шизофренией и ШАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.И. Патология диэнцефально-гипофизарной области и эндокринный психосиндром. // Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. – М. – 1966. – С. 49-53.

2. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3. - №11. – С. 516-524.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2005. - Т. 15, Вып. 1. – С. 89-99.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. - М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 312 с.
5. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией. Дисс... на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. – 1971. – 443 с.
6. Куликова Е.А. Применение гормональных контрацептивов в комплексном лечении женщин, больных шизофренией. Дисс.... канд. мед. наук. – М. – 1992. – 167 с.
7. Лаакман Г., Эрентраут З., Кун К., Багай Т., Шюле К. Эндокринология психотропных препаратов. // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1998. – Т. 8, Вып. 2. – С. 123-145.
8. Прилепская В.Н. Гиперпролактиновая аменорея. Эффективность лечения бромкриптином. // *Consilium Medicum, Гинекология*. - 2000. - Т.2, № 5.
9. Таллер М.Б. Психофармакотерапия и морфоконституциональная predisposition в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией. Дисс...канд. мед. наук –М. – 1986. – 168 с.
10. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions // *Int. J. Impot. Res.* – 2005. – Vol. 17, N 2 (Mar.-Apr.). – P. 201-203.
11. Cassey D. Side effect profiles of new antipsychotic agents // *J. Clin. Psychiatry*. -1996. - Vol. 57, Suppl. 11. - P. 40-45.
12. Frick M, Laux G. Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics // *Psychiatr. Prax.* – 2003. – Vol. 30 (May), Suppl. 2. – P. S97-101.
13. Gefvert O., Lindstrom B. Time courses for dopamin and serotonin receptor occupancy in the brain of schizophrenic patients following dosing with 150mg «Seroquel» // *CNS Drugs*. - 1996. - Vol. 4, N1. - P. 68-78.
14. Peuskens J. Prolactin in schizophrenia a literature review // *Clear perspectives*.- 1997. – Vol. 1, Issue 3. – Management issues in schizophrenia. – 42 p.
15. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. // *Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22, N. 2 (Apr). – P. 109-114.

THE DYNAMICS OF THE LEVELS OF PROLACTINE, ESTRADIOL AND TESTOSTERONE AT THE WOMEN WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER DURING THE THERAPY USING ATYPICAL ANTIPSYCHOTICAL DRUGS

L.N. Gorobets, M.F. Uzbekov

The dynamics of prolactin, estradiol and testosterone concentrations was investigated in female patients with schizophrenia and schizoaffective disorder under the treatment with atypical antipsychotics in comparison with conventional antipsychotic haloperidol. There were found the peculiarities in sex hormones and prolactin metabolism under the treatment of each of the used antipsychotic. Changes in estradiol/testosterone ratio in conjunction with the increased prolactin concentration can be the course for the development of reproductive dysfunctions in the investigated group of female patients.

