

© Л.Н. ГОРОБЕЦ, 2008

ФГУ Московский НИИ психиатрии Росздрава;
Потешная ул., 3, Москва, 107076, Россия

Резюме

Работа посвящена изучению различных аспектов проблемы нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у психически больных в условиях терапии антипсихотическими препаратами. Представлены данные о частоте встречаемости, структурных особенностях, механизмах и факторах развития НЭД. Отдельное внимание уделено перспективным направлениям по изучению проблемы НЭД у психически больных. В заключительной части статьи рассматриваются вопросы профилактики, диагностики и коррекции НЭД.

Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакол. биол. наркол. 2008. Т. 8, № 1–2 (Ч. 1). С. 1-2322–1-2331.

Ключевые слова

нейроэндокринные дисфункции; атипичные антипсихотики; гиперпролактинемия; ожирение; гипоталамо-гипофизарная область ЦНС; коррекционная терапия

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ВВЕДЕНИЕ

Проблема нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у психически больных, развивающихся в процессе терапии нейролептиками, в последние годы неоднократно освещалась в отечественной и зарубежной литературе [3, 12, 20, 29, 57]. Столь пристальное внимание к эндокринологическим исследованиям в психиатрии на современном этапе обусловлено несколькими причинами. Во-первых, изменившейся ситуацией в клинической практике, когда перед психиатрами были поставлены задачи не только купирования психопатологической симптоматики, но и обеспечения высокого уровня социальной адаптации и функционирования психически больных, улучшения качества их жизни и соблюдение режима терапии. И, во-вторых, появлением новой группы атипичных антипсихотиков (АА), в структуре побочных эффектов которых преобладают эндокринные нарушения. [6, 20, 21, 55].

Изучение взаимосвязи эндокринных дисфункций и психических заболеваний имеет довольно давние традиции как в нашей стране, так и за рубежом. Эмпирические исследования, начатые психиатрами в конце XIX и начале XX столетий, позволили установить, что при эндогенных психозах достаточно часто встречаются такие эндокринные расстройства, как ожирение, нарушения менструального цикла (НМЦ), гирсутизм, вирилизм, а также различные сексуальные дисфункции [13, 16, 54, 66]. Вместе с тем было установлено, что при психических заболеваниях преобладает не тяжелая эндокринная патология, а транзиторные, рудиментарные и полиморфные дисфункции, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией. На основании этих находок была высказана гипотеза, согласно которой дисфункции эндокринной системы у психически больных связаны с нарушением центральных регуляторных механизмов головного мозга, расположенных главным образом в диэнцефальной области [2, 15, 25, 34].

Синтез и последующее изучение в 50-х годах хлорпромазина, а в дальнейшем и других нейролептических препаратов, ознаменовали начало психофармакологических исследований в психиатрии [38]. Массовое применение нейролептических препаратов, которое довольно часто проводилось длительно, привело к суще-

ственным сдвигам в клинической картине, течении и патогенезе психозов, позволив сформулировать понятие лекарственного патоморфоза, что, по мнению Г. Я. Авруцкого и др., в полной мере относится и к НЭД у психически больных [1].

А.И. Белкин и соавторы [2, 15, 24] считали, что эндокринные расстройства при шизофрении, возникающие в процессе антипсихотической терапии, являются как отражением дисбаланса функционального состояния желез внутренней секреции, возникающего в результате патогенетических механизмов самого психического заболевания, факторов «почвы» с одной стороны, так и побочного эффекта психофармакотерапии (ПФТ) с другой.

Следует сказать о том, что с 80-х годов XX столетия изучение НЭД идет по пути уточнения клинических проявлений, а также сопоставления их с развивающимся гормональным дисбалансом. К настоящему времени установлено, что терапия нейролептическими препаратами приводит к развитию таких НЭД, как синдром гиперпролактинемии (ГП), различным нарушениям, входящим в структуру метаболического синдрома (МС), вызывает гормональный дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси, а также влияет на секрецию ряда других гормонов. Однако до настоящего времени многие аспекты проблемы НЭД остаются неясными, а порой достаточно спорными [12, 23, 56].

Целью обращения к вопросам НЭД у больных в условиях современной антипсихотической терапии в настоящей статье является не только привлечение внимания к проблеме, но и попытка более четко расставить некоторые акценты, что, возможно, позволит исследователям в области психонейроэндокринологии сделать следующий шаг в изучении различных аспектов указанной проблемы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализируя вопросы влияния психофармакотерапии (ПФТ) на частоту эндокринных расстройств у психически больных, М. Bleuler [34] справедливо отмечал, что разрешение их затруднено в связи с отсутствием достоверных эпидемиологических данных относительно распространенности эндокринной патологии при шизофрении и других психических заболеваний в «допсихофармакологическую» эру. Тем не менее, распространенность НЭД в стационарной практике при терапии типичными нейролептиками составляла 1,1 %, тогда как в амбулаторной практике — 50 % случаев [25, 26].

Анализ современной литературы обнаруживает значительное количество публикаций, касающихся частоты встречаемости тех или иных НЭД при терапии АА, которая колеблется в пределах 3–90 % [6, 12, 25, 28, 32, 35, 64, 67]. Такой значительный разброс данных можно объяснить рядом причин. В первую очередь следует указать на то, результаты большинства эпидемиологических исследований оказываются по существу несопоставимыми, так как проводятся на разнородном клиническом материале, порой с недостаточным числом обследованных больных, без учета гендерного фактора, характеризуются выборочным характером наблюдений, а также игнорированием современных требований к популяционным и эпидемиологическим исследованиям. Немаловажным следует считать и тот факт, что не учитываются временные рамки терапии, в процессе которых формируются НЭД, а также весь спектр НЭД (учитываются лишь отдельные симптомы или гормональные нарушения), характеризующие эндокринотропный эффект того или иного АА.

Результаты эпидемиологического и популяционного исследований, проведенных в 2001–2007 гг. в отделении психиатрической эндокринологии ФГУ МНИИП Росздрава на репрезентативном материале (более 300 больных) показали, что при длительной (18-месячной) противорецидивной терапии наиболее часто применяемыми в психиатрической практике АА (рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин и амисульприд) НЭД формируются в пределах 49,1–73,8 % случаев (в среднем 61,8 % случаев). Было показано, что при терапии рисперидоном и оланзапином формирование НЭД происходит достоверно ($p < 0,01$) чаще (69,3 и 73,8 % соответственно) по сравнению с клозапином, кветиапином и амисульпридом, при терапии которыми частота развития нейроэндокринных дисфункций оказалась сопоставимой между собой (49,1, 51,4 и 57,7 % соответственно). Анализ частоты встречаемости НЭД с учетом фактора полового диморфизма внутри групп показал, что у женщин по сравнению с мужчинами НЭД формируются достоверно ($p < 0,01$) чаще при терапии всеми исследуемыми препаратами, исключая кветиапин.

Данные о частоте встречаемости НЭД у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) и преобладание их развития у пациентов женского пола в процессе длительной противорецидивной терапии, полученные при эпидемиологическом исследовании, в целом совпадают с данными, полученными при проведении популяционного исследования (средние показатели в популяции составили 56,4 % случаев).

Исходя из полученных данных, по частоте развития НЭД (в сторону снижения) атипичные антипсихотики можно распределить следующим образом: оланзапин → рисперидон → амисульприд → → кветиапин → клозапин [7, 12].

Анализ сроков формирования НЭД, характерных для терапии определенным антипсихотиком, показал, что к 3-м месяцам терапии наибольшее количество НЭД формируется при терапии оланзапином. Эта тенденция сохраняется на всем протяжении 18 месяцев лечения и в равной степени характерна для мужчин и женщин, исключая 6-й месяц терапии. В этот период формирование НЭД у мужчин опережает таковое у женщин (стационарный вариант развития). Терапия рисперидоном сопровождается постепенным возрастанием доли НЭД (прогредиентный вариант развития), причем происходит этот процесс за счет формирования НЭД, в основном, у женщин. Доли пациентов с НЭД при терапии клозапином и амисульпридом изменяются незначительно (смешанный вариант развития). Вместе с тем, в целом к 18 месяцам лечения они достоверно значимо ($p < 0,01$) повышаются, и если в группе клозапина этот процесс характерен для пациентов обоих полов, то при терапии амисульпридом — для женщин. Доля пациентов с НЭД при длительной терапии кветиапином достоверно ($p < 0,01$) снижается (регрессирующий вариант развития) за счет снижения частоты формирования НЭД у женщин, что отличает этот препарат от остальных исследуемых антипсихотиков [12].

Остановившись на вопросах формирования НЭД при купирующей антипсихотической терапии, следует подчеркнуть, что данные большинства мультицентровых рандомизированных исследований касаются вопросов частоты встречаемости того или иного синдрома НЭД при антипсихотической терапии. Кроме того, обсуждаются вопросы влияния АА на уровень одного из гормонов [12, 47, 56]. С учетом положений медицинской статистики, эти данные нельзя приравнивать к эпидемиологическим, а тем более к популяционным. Тем не менее, они дают определенное представление о эндокринотропном эффекте препаратов.

Анализ результатов ряда мультицентровых исследований гиперпролактинемии (ГП) при терапии АА показал, что прием эглонила вызывает развитие ГП в 80–100 %; рисперидона в 35–94 %; оланзапина 3–52 %; клозапина 4–12,5 % случаев, а терапия кветиапином не сопровождается изменениями уровня пролактина крови [12, 43, 44, 56, 62].

При этом частота встречаемости аменореи, длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет,

на фоне приема АА составляет от 5 до 85 % [14, 36, 40]; галактореи от 7 до 90 % [12]. У мужчин с повышенным уровнем пролактина импотенция, сопровождающаяся задержкой эякуляции, болезненностью и отсутствием оргазма, а также другие сексуальные дисфункции встречаются от 12 до 100 % случаев [30, 47]. Наши исследования показали, что клинические проявления синдрома ГП (в «чистом виде») при терапии рисперидоном формируются в 21,5 % случаев; оланзапином в 3,47 %; кветиапином в 4,4 % и амисульпридом в 39,9 % случаев. Вместе с тем для терапии рисперидоном и оланзапином более характерно сочетание клинической симптоматики ГП и метаболического синдрома (МС), которые встречаются с частотой 32,9 и 24,9 % соответственно [7, 12].

Прибавка веса у больных при терапии АА является серьезной проблемой ПФТ. Данные исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, показали, что увеличение массы тела более чем на 20 % у больных шизофренией на фоне приема АА наблюдается в 40–80 % случаев [3, 5, 23].

Проведенные D.B. Allison и другими авторами исследования по оценке влияния классических (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, тиоридазин) и АА (клозапин, оланзапин, сертиндол, zipрозидон, кветиапин) на массу тела выявили, что среднее увеличение веса при применении АА было выше, чем у классических нейролептиков. По частоте встречаемости и степени выраженности этого побочного эффекта АА их можно распределить в следующем порядке: клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, сульпирид [29, 33, 42, 53].

Наши исследования показали, что по частоте встречаемости фармакогенной прибавки веса при терапии АА препараты можно представить следующим образом: оланзапин 47,6 %; клозапин 44,2 %; рисперидон 42 %; амисульприд 11,1 % и кветиапин 10,3 % случаев. Эти результаты в целом совпадают с данными исследований этой проблемы [7, 12].

Не менее важной и широко обсуждаемой проблемой НЭД являются нарушения в регуляции глюкозы (гипергликемия (ГГ) и сахарный диабет II типа (ИНСД)). Более высокий риск развития сахарного диабета II типа при шизофрении, по сравнению с данными в общей популяции, отмечался в научной литературе с 1926 года, в том числе отмечались нарушения теста толерантности к глюкозе [5, 31]. Сведения о возникновении ГГ, спровоцированной нейролептиками, впервые были представлены в сообщениях по изучению фенотиазиновых производных в 1964 г. [23, 37, 58, 65]. В дальнейшем было показано, что типичные нейролептики могут вносить изменения в глюко-

зо-инсулиновый гомеостаз [39]. В последние десятилетия спектр публикаций, связанных с вышеуказанными побочными эффектами, значительно расширился. Наряду с описанием отдельных случаев ГП и ИНСД на терапию АА, появились публикации, касающиеся в основном эпидемиологических аспектов данной проблемы. Многие авторы приводят цифры распространенности ИНСД у больных шизофренией от 11 до 18 %. Недавно опубликованное исследование выявило частоту данного расстройства у больных шизофренией в США, равную 14,9 %. Исследование, проведенное в Японии, содержит данные о распространенности сахарного диабета среди больных шизофренией 8,8 %. Следует подчеркнуть, что наибольшее количество научно-исследовательских работ по данной проблеме, касается таких АА, как оланзапин и клозапин. [50, 51, 70].

В наших исследованиях случаев развития гипергликемии и сахарного диабета зафиксировано не было.

В отличие от синдрома ГП и метаболических нарушений, данные о частоте которых довольно широко представлены, проблема влияния терапии АА на тиреоидную функцию у психически больных является менее изученной [12, 67]. Так, установлено, что уровень нарушений тиреоидного метаболизма у больных с психической патологией выше, чем в общей популяции, где он встречается с частотой до 6 %. MacSweeney et al. отмечали, что уровень встречаемости дистиреоза (термин введен в практику проф. А.И. Белкиным для обозначения дисфункций ГГТ-оси) у больных шизофренией с наследственной отягощенностью по заболеваниям щитовидной железы значительно выше, чем у пациентов без таковой. Преобладание одной или более тиреоидных дисфункций у пациентов с психической патологией, по данным других авторов, ранжируется от 6 до 49 %. Авторы отмечают, что наиболее распространенными являются транзиторная гипертироксинемия и так называемый «эутиреоидный синдром», для которого характерны нарушения процесса дейодирования тироксина в трийодтиронин [52, 59].

По данным тех же авторов явления дистиреоза на фоне проведения терапии нейролептиками у женщин встречаются в 7 раз чаще, чем у мужчин, причем, если у женщин дисфункция щитовидной железы чаще предшествует психическому заболеванию, то у мужчин в большинстве случаев возникает после манифестации шизофренического процесса.

Исследования последних лет, касающиеся изучения гормонального профиля тиреоидной оси у психически больных при нейролептической терапии, выявили разнонаправленность колебаний уровней

как ТТГ, так и периферических гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), которые встречаются в 20–49 % случаев [28, 67].

Нами показано, что у больных при длительной терапии АА отмечаются в 13 % случаев гиперкератоз кожных покровов, в 8 % случаев замедление роста, ломкость и выпадение волос; в 14 % случаев бледность и одутловатость лица; в 4 % случаев отеки конечностей и в 11,2 % случаев тахикардия, что, по мнению А.И. Белкина (1983) и М.Б. Таллера (1986), свидетельствует о гипофункции щитовидной железы. Вместе с тем, на наш взгляд, выделение этих симптомов в отдельный синдром (дистиреоза), развившегося в процессе терапии АА вряд ли является правомерным в связи с тем, что с одной стороны все вышеперечисленные симптомы существовали у больных до назначения противорецидивной терапии АА, практически не изменялись на всем протяжении наблюдения и были нерезко выраженными, с другой — они не были подтверждены параклиническими исследованиями и, вполне вероятно, являются характерными проявлениями нарушений общего обмена у больных шизофренией и ШАР. Вместе с тем, обнаруженные нами в 20–30 % случаев низкие уровни Т4св. у больных женского пола при купирующей терапии оланзапином, клозапином и кветиапином свидетельствуют о наличии дистиреоза, который по всей вероятности носит функциональный характер [9, 11].

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент многочисленные данные по частоте встречаемости НЭД, их противоречивость, а также незначительное количество популяционных и эпидемиологических исследований со всей очевидностью показывают перспективность развития этого направления исследования проблемы НЭД.

Следует сказать, что проведение независимых исследований в области психофармакологии затруднено в связи с их масштабностью и большой финансовостью. Тем не менее, уточнение многих вопросов, касающихся частоты развития эндокринных побочных эффектов, характерных для каждого из применяемых на сегодняшний день нейролептических препаратов, позволит более взвешенно назначать терапию и минимизировать развитие НЭД у психически больных.

СТРУКТУРА НЭД

Исходя из особенностей клинических проявлений НЭД, выделяют 4 основных симптомокомплекса: 1) синдром гиперпролактинемии (ГП); 2) метаболический синдром (МС); 3) полиморфный синдром (ПС); 4) дистиреоз.

1-2325

В клинической структуре синдрома ГП у женщин наблюдаются, в первую очередь, НМЦ в виде аменореи (отсутствие менструации 6 месяцев и более), опсоменореи (увеличение продолжительности цикла свыше 35 дней), олигоменореи (скудные менструации с удлинением цикла до 2–3 месяцев), гипоменореи (незначительные выделения при сохранении нормального ритма и продолжительности) и гиперменореи (обильные менструации). Характерным симптомом являлась галакторея различной степени выраженности, сопровождающаяся в ряде случаев нагрубанием и болезненностью молочных желез, а также снижение либидо. У мужчин клиническая картина синдрома ГП характеризуется в основном снижением либидо, нарушениями эрекции и эякуляции, реже развиваются гинекомастия и галакторея.

К основным клиническим проявлениям МС относятся повышение массы тела, нарушения пищевого поведения, повышение уровня сахара, повышенная жажда и полиурия. Два последних симптома могут косвенным образом свидетельствовать о наличии гипергликемии.

В структуре полиморфного синдрома НЭД отмечаются мозаично представленные симптомы, характерные для первых двух синдромов.

К клиническим проявлениям дистиреоза относятся: повышенная раздражительность, нервозность, плохая переносимость повышенной температуры окружающей среды, нарушения частоты сердечного ритма (бради- или тахикардия), нарушения пищевого поведения, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея или запоры), слабость, повышенная утомляемость, снижение памяти, зябкость, гиперкератоз и ломкость волос.

Не менее важным вопросом, требующим внимания при изучении клинических аспектов НЭД, является определение спектра представленности выделяемых синдромов, характерных для терапии определенным антипсихотическим препаратом. Данные, полученные в наших исследованиях показали, что синдром ГП достоверно ($p < 0,01$) чаще формируется при длительной противорецидивной терапии амисульпридом и рисперидоном (39,9 и 21,5 % соответственно). У оланзапина и кветиапина частота развития указанного синдрома не превышает 4,4 %, а при терапии клозапином его проявления в чистом виде отсутствуют. По частоте встречаемости ПС кветиапин, клозапин и амисульприд не различаются между собой (13,1; 9,9; 11,1 % соответственно), тогда как при терапии рисперидоном (31,9 %) и оланзапином (24,9 %) встречается достоверно ($p < 0,01$) чаще по сравнению с остальными препаратами. Терапия оланзапином (42,7 %), клозапином

(39,2 %) и кветиапином (33,8 %) характеризуется формированием преимущественно МС, что для терапии рисперидоном (14,7 %) и амисульпридом (6,6 %) менее характерно. Частота развития дистиреоза требует уточнений [12, 61].

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать классификацию эндокринотропных спектров антипсихотических препаратов. Это в свою очередь позволит практическим врачам назначать нейролептическую терапию с учетом не только их основного, но и эндокринного побочного действия.

МЕХАНИЗМЫ И ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЭД

Общим биохимическим свойством для всех нейролептиков является их способность блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина. Нейролептики, вызывающие выраженные НЭД, увеличивают выработку гормона пролактина, снижение содержания гормона роста. Функциональными нарушениями в ГГТ-системе оказывают сильное блокирующее действие на D_2 -рецепторы в тубероинфундибулярной системе (гипофиз и гипоталамус). В результате нейрхимических исследований к настоящему времени установлено, нейролептики имеют смешанный профиль рецепторной активности и помимо блокады D_2 -рецепторов, блокируют и другие подтипы дофаминовых рецепторов, а именно — D_1 , D_3 , D_4 , а также серотониновые, гистаминовые, мускариновые, адренергические и холинергические рецепторы [21]. Когда стало известно, что секреция гормонов передней доли гипофиза, к которым относится пролактин, регулируется аминергическими нейронами, начались фармакоэндокринологические исследования особенностей воздействия психотропных препаратов на секрецию гипофиза и, в частности, пролактина [18, 47].

По данным ряда авторов [8, 22, 45, 46, 56], применение нейролептиков ведет к значительному увеличению уровня пролактина. Причем, препараты с высоким сродством к D_2 -рецепторам вызывают особенно сильную секрецию пролактина, тогда как антипсихотики с низким сродством — меньший выброс пролактина, а если и вызывают, то только в больших дозах. Эти предположения подтверждены данными E. Richelson [60] полученными *in vitro*.

Из этого следует, что различная степень способности нейролептиков блокировать D_2 -рецепторы

позволяет в определенной мере предсказать развитие гиперпролактинемии.

С другой стороны, в последние годы особое внимание исследователей привлечено к изучению вопросов функционирования серотонинергических систем мозга, в связи с тем что новое поколение антипсихотических препаратов в большей степени блокирует 5HT₂, чем D₂-рецепторы. Известно, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры. Предполагают, что серотонин угнетает высвобождение дофамина, тогда как блокада постсинаптических серотониновых рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина. По-видимому, подобный механизм взаимодействия серотонина и дофамина в тубероинфундибулярной области приводит к уменьшению выраженности явлений ГП. Кроме того, блокада 5HT_{2A}-рецепторов может приводить к нарушению эякуляции у мужчин, а влияние нейрорептиков на 5HT_{2C}-рецепторы связывают с усилением аппетита и повышением массы тела. Имеются данные о том, что блокада 5HT_{1A}-рецепторов снижает уровень инсулина и вызывает гипергликемию, а также опосредованно способствует развитию резистентности к инсулину. Нарушения пищевого поведения, приводящие к увеличению веса тела, могут быть связаны и с блокирующим действием нейрорептиков на H₁-гистаминовые рецепторы. Одной из возможных причин развития дистиреоза при терапии нейрорептиками может являться повышение чувствительности β-адренергических нейронов катехоламинергической системы, приводящее к повышению уровня ТТГ, а затем и периферических гормонов (Т3 и Т4) [20].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных в целях установления силы аффинитета АА к различным видам нейрорецепторов, показали, что амисульпирид вызывает выраженную гиперпролактинемия и фактически не вызывает прибавку веса в связи с мощной блокадой D₂-рецепторов и отсутствием влияния на 5HT_{2C}-рецепторы. Применение рисперидона отличается слабой или умеренной ГП и незначительной прибавкой веса в связи с блокадой как D₂-, так и 5HT₂-рецепторов. Клозапин, оланзапин и кветиапин практически не вызывают развития ГП, однако обладают способностью повышать вес и аппетит (бульшая блокада 5HT₂-, чем D₂- и D₃-рецепторов, а также блокада H₁-рецепторов) [21].

Однако простая экстраполяция данных о рецепторной предпочтительности и силе аффинитета того или иного антипсихотика, полученная *in vitro*, на клинические условия не всегда правомерна в связи с

наличием других факторов, участвующих в развитии нейроэндокринных дисфункций [12].

Вместе с тем, самая большая сложность, с которой сталкиваются исследователи при изучении механизмов развития НЭД, — это мультифакторность. В настоящее время идентифицировано порядка 30 факторов, помимо рецепторного, так или иначе обуславливающих развитие НЭД у психически больных при нейрорептической терапии. В целом развитие НЭД связано со сложным взаимодействием этих факторов. Условно эти факторы можно подразделить на биологические, клинко-демографические и социально-поведенческие. К биологическим и клинко-демографическим факторам относятся: антропометрические (тип морфоконституции, начальный вес, возраст и половая принадлежность больного); фармакологические (дозировка препарата, длительность терапии, наличие предшествующей терапии и НЭД в анамнезе); нозологические (диагностическая категория, длительность заболевания, сопутствующие соматические заболевания, инертность, негативная симптоматика, госпитализм); генетические (различие по гену серотониновых рецепторов HTR_{2C}, адренергических рецепторов ADRB₃, ADRA_{1A} и фактора некроза опухоли TNF-α), наследственная отягощенность, снижение чувствительности тканей головного мозга к воздействию гормонов, а также биохимические и гормональные (гиперинсулинемия, дислипидемия, гипергликемия, гиперпролактинемия, изменения уровня лептина, кортизола, СТГ, С-пептида и дисбаланс гормонов ГГГ- и ГГТ-осей) показатели.

Социально-поведенческие факторы включают нарушения пищевого поведения, малоподвижный образ жизни, малую способность к обучению и социально-экономические проблемы у больных [10, 12, 23, 49, 64].

Таким образом, не претендуя на всю полноту проблемы обзор механизмов и групп факторов, влияющих на развитие НЭД у больных при антипсихотической терапии, не оставляет сомнений в том, что изучение всех аспектов проблемы является задачей крайне сложной и требующей поиска путей ее решения.

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ

Проблема адекватных методов профилактики, коррекции и диагностики НЭД у больных шизофренией и ШАР, развивающихся в процессе нейрорептической терапии остается крайне актуальной [12, 17].

1-2327

Алгоритм назначения и проведения нейролептической терапии в современных условиях требует учета не только особенностей психопатологического процесса и риска развития НЭД, но и профиля нейроэндокринных побочных эффектов, характерных для каждого из атипичных антипсихотиков или, другими словами, его эндокринотропного эффекта. Причем следует учитывать и тот факт, что реализация специфического для каждого антипсихотика эндокринотропного эффекта у больных зависит от длительности заболевания, диагноза, наличия или отсутствия предшествующей ПФТ, от наличия или отсутствия формирования НЭД при проведении предшествующей антипсихотической терапии, а также морфоконституциональной предрасположенности больного.

Имеющиеся на настоящий момент литературные данные о проведении коррекционных мероприятий НЭД у больных шизофренией носят единичный характер [22, 68, 69].

Так, целью медикаментозной коррекции ГП является нормализация концентрации пролактина в сыворотке крови и тем самым купирование клинических проявлений, характерных для повышения его уровня. Учитывая механизм развития нейролептической ГП, имеется возможность воздействия с помощью корректоров на различные звенья этой патогенетической цепи [19, 27, 41]. При выборе препарата для коррекции нейролептической ГП в психиатрической практике необходимо учитывать его фармакологические свойства: эффективность в отношении подавления секреции пролактина (выраженность пролактин-ингибирующего действия), селективность — преобладание центрального действия (воздействие на D_2 -рецепторы лактотропных клеток), длительность действия, переносимость, удобство дозирования.

С этой целью используют различные фармакологические препараты, которые по механизмам дофаминостимулирующего эффекта разделяются на ряд групп (предшественники дофамина, эрголиновые стимуляторы центральных и периферических дофаминовых рецепторов и препараты, не относящиеся к производным спорыньи).

Бромкриптин относится к эрголиновым стимуляторам центральных дофаминовых рецепторов короткого действия и по данным литературы является препаратом выбора, с назначения которого следует начинать терапию гиперпролактинемических состояний [12, 19]. Он характеризуется минимальной продолжительностью пролактин-ингибирующего действия, что позволяет выбирать оптимальный режим дозирования в каждом конкретном случае. Не-

маловажным фактором для применения является его ценовая доступность для больных. По данным наших исследований, терапия бромкриптином (стандартный курс по 0,5 мг/сут в течение месяца) оказалась эффективной в 85 % случаев. Помимо бромкриптина, рядом авторов приводятся данные о успешном применении амантадина, каберголина и фитотерапии для коррекции нейролептической ГП [57, 69].

Диета и поведенческая терапия являются основными способами борьбы с увеличением веса, вызванным нейролептиками. В предварительных исследованиях эффективности поведенческой терапии доказана возможность значительного кратковременного снижения веса. Появились работы о возможности фармакологической коррекции нейролептического ожирения. Например, возможно применение избирательных антагонистов гистаминовых рецепторов 2 типа. В частности, низатидин показал способность уменьшать вызванное оланзапином увеличение веса. Агонисты дофамина (амантадин и др.) также способны противодействовать ожирению, вызванному оланзапином. При выявлении ГП и ИНСД применяются, как правило, оральные гипогликемические препараты и инсулинотерапия, а в отдельных случаях требуется отмена АА [3, 17, 23, 48].

Активное лечение легких форм дистиреоза, по мнению ряда авторов [2, 28, 67], у больных шизофренией считается нецелесообразным, поскольку оно может оказывать неблагоприятное влияние как на клиническую картину шизофренического процесса, так и на повышение чувствительности к нейролептикам, что может приводить, в частности, к развитию сердечной дисритмии.

Необходимо остановиться и на общих вопросах, связанных с профилактикой и диагностикой НЭД у больных шизофренией и ШАР. В первую очередь это касается соблюдения принципа информированного согласия пациентов на проведение терапии антипсихотиками нового поколения. До начала лечения следует объективно информировать больного о спектре нежелательных явлений, т.е. побочных эндокринных эффектов, развивающихся при нейролептической терапии, методах их профилактики, диагностики и коррекции. Важное значение имеет обучение больных доступным методам самоконтроля физического состояния и своевременное сообщение о появлении тех или иных симптомов НЭД лечащему врачу.

Отдельного рассмотрения заслуживают организационные вопросы, связанные с профилактикой и диагностикой НЭД при терапии атипичными антипсихотиками. Все большее значение приобретает

необходимость регулярных профилактических осмотров у психонейроэндокринолога с обязательным гормональными (пролактин, эстрадиол, тестостерон, кортизол, гормоны щитовидной железы) и антропометрическими (вес тела, ИМТ, СТБ, типа морфоконституции и др.) обследованиями больных в процессе как купирующей, так и длительной противорецидивной терапии.

Своевременное выявление НЭД, проведение диагностических и при необходимости коррекционных мероприятий, а также выбор оптимальной терапевтической тактики (снижение дозы препарата, замена антипсихотика и т.п.) позволяет улучшить качество жизни пациента, обеспечить соблюдение режима приема нейролептика и повысить комплаентность.

Поиск путей решения обозначенных в статье задач позволит в значительной мере расширить наши представления о различных аспектах одной из важных проблем психонейроэндокринологии — проблеме НЭД у психически больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Белкин А.И. Патология диэнцефально-гипофизарной области и эндокринный психосиндром. // Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. М., 1966. С. 49–53.
3. Ванина Е., Подольская А., Седки К. и др. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии. Прил. к журн. Соц. и клин. психиатрия. М., 2003. С. 2–8.
4. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Соц. и клин. психиатрия. 2003. Т. 13, Вып. 1. С. 164–169.
5. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблема увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии / Под ред. И.Я. Гуровича и А.Б. Шмуклера. Прил. к журн. Соц. и клин. психиатрия. М., 2003. С. 22–28.
6. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Соц. и клин. психиатрия. 2005. Т. 15, Вып. 1. С. 89–100.
7. Горобец Л.Н. Особенности структуры и формирования нейроэндокринных дисфункций в процессе терапии атипичными нейролептиками (фармако-эпидемиологическое исследование) // Соц. и клин. психиатрия. 2005. Т. 15, Вып. 4. С. 49–54.
8. Горобец Л.Н. Влияние терапии атипичными антипсихотиками на динамику уровня пролактина у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005. Т. 140, № 12. С. 667–669.
9. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Литвинов А.В. Соотношение клинических и гормональных показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у женщин с параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством в процессе терапии атипичными нейролептиками // Сибирский вестн. психиатр. и наркол. 2006. № 2 (40). С. 12–16.
10. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Литвинов А.В. Репродуктивные дисфункции у женщин при терапии атипичными антипсихотиками // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106, № 8. С. 35–41.
11. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Рос. психиатр. журнал. 2006. № 6. С. 68–75.
12. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
13. Гринингер В. Душевные болезни. 2-е изд. СПб., 1875. 160 с.
14. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971. 443 с.
15. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина, 1965. 320 с.
16. Клинебергер О. Психика и внутренняя секреция // Внутренняя секреция и практическая медицина. М.: Госмедиздат, 1930. С. 285–319.
17. Крылов В.И. Метаболические эффекты атипичных нейролептиков // Рос. психиатр. журнал. 2004. № 3. С. 47–51.
18. Лаакман Г., Эрентраут З., Кун К., Багай Т., Шюле К. Эндокринология психотропных препаратов. // Соц. и клин. психиатрия. 1998. Т. 8, Вып. 2. С. 123–145.
19. Лавин Л. Эндокринология. М., 1999. 1128 с.
20. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 21–38.
21. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 47–81.
22. Мосолов С.Н., Граненов В.М., Костюкова Е.Г., Горобец Л.Н. Сравнительное исследование уровня пролактина в плазме крови в процессе монотерапии рисперидоном и галоперидолом больных с шизоаффективным и биполярным расстройствами // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. М., 2002. С. 172–179.
23. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии. // Соц. и клин. психиатрия. 2003. Т. 13, Вып. 2. С. 162–172.
24. Орловская Д.Д. Роль эндокринных факторов в патогенезе шизофрении // Актуальные проблемы не-

1-2329

- вропатологии и психиатрии. М.: Медицина, 1974. С. 212-222.
25. Полищук И.А. Эндокринологические вопросы психиатрии. // Тр. ГНИПНИ им. В.М. Бехтерева. Л., 1963. С. 157-170.
26. Сканави Е.Е. Клинические особенности шизофрении у подростков с эндокринными расстройствами // Проблемы психоневрологии детского возраста. М., 1964. С. 17-28.
27. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1. Изд 2-е. СПб., 1995. 223 с.
28. Таллер М.Б. Психофармакотерапия и морфо-конституциональная predisposition в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 168 с.
29. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M., Chandler L., Cappeler L., Cappeler J.C., Infant M., Weiden P. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Amer. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156 (11). P. 1686-96.
30. Araty M., Erdos A., Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment // Pharmakopsych. Neuropsychopharmacol. 1979. Vol. 12. P. 426-431.
31. Arneson G.A. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism // J. Neuropsychiatry. 1964. Vol. 5. P. 181.
32. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17, N 2. P. 201-203.
33. Beasley C.M. Jr., Magnusson M., Garver D.L. TSH response to TRH and haloperidol response latency in psychoses // Biol. Psychiatry. 1988. Vol. 24(4). P. 423-431.
34. Bleuler M. Untersuchungen aus des Grenzgebiet Zwischen Psychopathologie und Endokrinologie // Arch. Psychiat. Und Zschr. Neurol. 1948. Bd. 180. P. 161-174.
35. Bobes J., Garc A-Portilla M.P., Rejas J., Hern Ndez G., Garcia-Garcia M., Rico-Villademoros F., Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // J. Sex. Marital. Ther. 2003. Vol. 29, N 2. P. 125-147.
36. Conley R.R., Mahmoud R.A. Randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 158. P. 765-774.
37. Dagli A.J. Severe hyperglycaemia following ingestion of chlorpromazine // J. Assoc. Physicians India. 1984. Vol. 32. P. 762-763.
38. Delay J., Denicker P. Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris: Masson, 1961. P. 496.
39. Erle G., Basso M., Federspil G., et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977. Vol. 11. P. 15-18.
40. Fric M., Laux G. Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics // Psychiatr. Prax. 2003. Vol. 30, Suppl. 2. P. 97-101.
41. Glassner L., Pharm D.C., Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonists in children // J. of Child and Adolescent Psychopharm. 2004. Vol. 11, N 4. P. 316-321.
42. Green J.K., Goisman R.M. et al. Weight Gain From Novel Antipsychotic Drugs: Need For Action // General Hospital Psychiatry. 2000. Vol. 22. P. 224-235.
43. Gruitelman A., Aparacio N., Mancini A. Release of prolactin during pregnancy: effect of sulpiride // Fertil. and Sterill. 1978. Vol. 30, N 1. P. 30-44.
44. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. // Endocrinol. Jpn. 1992. Vol. 39, N 5. P. 465-468.
45. Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L., Daniels G.H. Risperidone-associated hyperprolactinemia // Endocr. Pract. 2000. Vol. 6 (6). P. 425-429.
46. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Jun T.Y., Kim D.J., Dickson R.A. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63, N 5. P. 408-413.
47. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactine levels and adverse events in patients treated with risperidone // Clin. Psychopharmacology. 1999. Vol. 19. P. 57-64.
48. Knox J.M. A study of weight reducing diets in psychiatric in-patients // Br. J. Psychiatr. 1980. Vol. 136. P. 287-289.
49. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J., et al. Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features Diabetes // British Medical Journal. 2002. Vol. 3. P. 325-343.
50. Liebziet K.A., Markowitz J.S., Caley C.F. New onset diabetes and atypical antipsychotics // Eur. Neuropsychopharmacology. 2001. Vol. 11(1). P. 25-32.
51. Lindenmayer J.P., Nathan A.M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 62, Suppl. 23. P. 30-38.
52. MacSweeney D., Timms P., Johnson A. Thyro-endocrine pathology, obstetric morbidity and schizophrenia: survey of a hundred families with a schizophrenic proband // Psychol. Med. 2003. Vol. 8. P. 151-155.
53. Masand P.S., Blackburn C.L., Ganguli R., Goldman L.S., Gorman J., Greenberg I., Kawachi I., Perkins D.O., Sachs C.S. Weight gain associated with the use of antipsychotic medications // J. Clin. Psychiatry. 1999. Audiograph Series. P. 2.
54. Mayer W. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1914. 22 p.
55. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can. J. Psychiatry. 2006. Vol. 51 (8). P. 480-491.
56. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia // Medical Illness and Schizophrenia. / Ed. by J.M. Meyer and H.A. Nasrallah. Amer. Psychiatr. Publ. Washington, London, 2003. P. 215-232.

57. Peuskens J. Prolactin in schizophrenia: a literature review // *Clear perspectives*. 1997. Vol. 1, Iss. 3. Management issues in schizophrenia. 42 p.
58. Proakis A.G., Mennear J.H., Miya T.S., et al. Phenothiazines — induced hyperglycemia: relation to CNS and adrenal effects // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971. Vol. 137. P. 1385–1388.
59. Reiser L.W., Reiser M.F. Endocrine disorders // *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. New York, 1984. P. 1024–1035.
60. Richelson E., Souder T., Acuna J., et al. Binding studies with some new neuroleptics at human brain receptors [abstract]. // *Biol Psychiatry*. 1997. Vol. 41, Suppl. 7. P. 67–68.
61. Robinson C., Robinson K., Castaner J. Quetiapine fumarate // *Drugs of the Future*. 1996. Vol. 21, N 5. P. 483–489.
62. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // *Drug. Saf.* 2000. Vol.22 (3) P. 195–214.
63. Sullivan G., Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. // *Hospital and Community Psychiatry*. 1990. Vol. 41. P. 1238–1241.
64. Sussmun N., Cinsberg D. Effects of psychotropic drugs on weight // *Psychiatric Ann.* 1999. Vol. 29. P. 580–594.
65. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // *Am. J. of Psychiatry*. 1968. Vol. 124. P. 978–982.
66. Wernicke G. *Grundriss der Psychiatrie*. Verl. v. G. Thieme. Leipzig, 1900.
67. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M., Marder S.R., Wirshing W.C. Novel antipsychotics and new onset diabetes // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 44. P. 778–783.
68. Yamada K., Kanba S., Murata T., et al. Effectiveness of Shakuyaku-kanza-to in neuroleptic-induced hyperprolactinemia: a preliminary report // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1996. Vol. 50. P. 341–342.
69. Yanovski S.Z. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity // *JAMA*. 1996. Vol. 276. P. 1907–1915.
70. Yazici K.M., Erbas T., Yazici A.H. The effect of clozapine on glucose metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998. Vol. 106. P. 475–477.

1-2331

Gorobets L.N. Neuroendocrine Side Effects of Antipsychotic Preparation: Overall Results and Perspectives // *Psychopharmacol. Biol. Narcol.* 2008. Vol. 8, N 1–2 (Pt. 1). P. 1-2322–1-2331.

Moscow State Research Institute of Psychiatry; 3, Potesnaya st., 3, Moscow, 107076, Russia

Summary: The paper dedicates to study of various aspects of problem by neuroendocrine dysfunctions (NED) on mentally ill patients in conditions of therapy by antipsychotic preparation. There was presented the facts about frequency of popularity, structural peculiarities, mechanisms and development factors of NED. The separate attention was devoted for perspective directions of the study of NED problem on mentally ill patients. In the postamble of paper examined the questions of prophylaxis, diagnostics and correction of NED.

Key words: neuroendocrine dysfunctions; atypical antipsychotics; hyperprolactinemia; obesity; hypothalamohypophysial region of CNS; correction therapy

Электронная копия статьи. © Архив

<http://psychopharmacology.ru>

<http://www.elibrary.ru>

(стоимость коммерческого доступа в режиме full text — 55 руб./год)