

ПРОБЛЕМА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (обзор литературы)*

Подкорытов В. С., Серикова О. И., Серикова О. С., Байбарак Н. А.,
Украинский С. А., Скрынник О. В.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков
inpn@ukr.net

В последнее время психиатрами все больше внимания уделяется соматическим аспектам здоровья пациентов с психически заболеваниями. В этой группе больных распространенность сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше, чем в общей популяции [1, 2]. Были получены убедительные данные, что у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, выявляемость метаболического синдрома выше, чем в общей популяции, и, по данным отдельных авторов, достигает 60% [3, 4]. Вследствие чего ожидаемая продолжительность их жизни оказывается примерно на 25–30 лет короче, чем у людей, не страдающих психическими расстройствами.

С середины прошлого века отмечается прогрессивный рост числа психических расстройств, лечение которых часто требует длительной психофармакотерапии. Суммарная популяционная распространенность заболеваний, требующих приема антипсихотических препаратов, составляет 1–5%. Осо-

бое место среди психически больных занимают пациенты, страдающие шизофренией и шизоаффективным расстройством. Именно они наиболее часто нуждаются в длительной, в том числе поддерживающей, терапии антипсихотиками.

На современном этапе для лечения таких больных атипичные антипсихотики (АА), также именуемые антипсихотиками второго поколения, являются препаратами первого выбора при терапии шизофрении, включая пациентов с первым эпизодом психоза, а также шизоаффективного расстройства. К их числу относятся такие препараты, как рисперидон, амисульприд, кветиапин, оланзапин, клозапин, zipразидон, сертиндол, арипипразол, палиперидон.

Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность атипичных антипсихотиков, сравнимо с традиционными нейролептиками, в отношении

*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» «Разработать научно обоснованные подходы к комплексному дифференцированному лечению и реабилитации больных шизофренией, имеющих сопутствующую сомато-неврологическую патологию» шифр НАМН.ШЗ.5П.15.

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 31.05.2016.

контроля над продуктивными психотическими симптомами [5, 6]. В настоящее время определены и преимущества атипичных антипсихотиков. Это относится к их способности оказывать влияние на негативные и когнитивные 7–9 нарушения. Доказательным можно считать эффективность клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [10]. Интерес представляют и данные о высокой антипсихотической активности оланзапина. Этот препарат продемонстрировал эффективность при применении у пациентов с хронической шизофренией, в случаях, когда использование других антипсихотиков было нерезультативно [11]. При применении оланзапина выделяют дополнительные преимущества, такие как улучшение когнитивных функций, более надежная профилактика рецидивов, а также уменьшение потери объема серого вещества, что является основанием для рекомендаций использования этого препарата у больных с первым приступом психоза [12]. По данным проведенных в последние годы обзоров, в том числе и выполненного The Cochrane Collaboration, установлено, что оланзапин эффективен в отношении купирования симптомов заболевания, длительного поддерживающего лечения, при его использовании регистрируется низкий уровень эксацербаций и госпитализаций; препарат также существенно улучшает социальное функционирование [13, 14].

Доказано значительное преимущество АА по сравнению со «старыми» нейролептиками и с точки зрения низкого риска развития у больных при их приеме экстрапирамидных побочных эффектов. Вместе с тем, терапия АА значительно чаще, чем применение «старых» нейролептиков приводит к развитию у психически больных нейроэндокринной дисфункции (НЭД) [15].

С применением второй генерации антипсихотиков в психиатрии связано усиление внимания врачей к ожирению и метаболическим нарушениям у пациентов с психическими расстройствами. Этому способствовал ряд обстоятельств. В середине 90-х годов прошлого столетия широкое распространение в медицине получила концепция метаболического синдрома как фактора, поз-

воляющего оценивать риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Кроме того, были получены результаты, что антипсихотики (в большей степени второго поколения) негативно воздействуют на все компоненты метаболического синдрома (повышение массы тела, нарушение углеводного и липидного обмена) [16–20].

Рассматривая эпидемиологические аспекты НЭД у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, необходимо определить современную трактовку указанной дефиниции. Развитие НЭД у больных шизофренией можно представить как появление у них дисбаланса функционального состояния желез внутренней секреции, обусловленного как патогенетическими механизмами самого заболевания, так и факторами «почвы». А также — побочными нейроэндокринными эффектами действия психоактивных препаратов. Это положение подтверждается тем обстоятельством, что первые упоминания о наличии НЭД у больных шизофренией относятся к концу XIX — началу XX столетия, задолго до внедрения нейролептических препаратов в психиатрическую практику. Уже тогда психиатры обращали внимание на то, что при «эндогенных» психозах довольно часто встречаются такие эндокринные расстройства, как «тучность», нарушения менструального цикла, гирсутизм, вирилизм, а также различные сексуальные дисфункции [21–23].

По мере накопления фактического материала было установлено, что при психических заболеваниях, в частности, при шизофрении, у больных чаще наблюдается не тяжелая эндокринная патология, а транзиторные, рудиментарные и полиморфные гормональные дисфункции. Они занимают промежуточное положение между нормой и патологией и часто выявляются только с помощью функциональных проб и нагрузок [24–27]. Была высказана гипотеза, согласно которой дисфункции эндокринной системы при шизофрении связаны с нарушением центральных регуляторных механизмов головного мозга, расположенных главным образом в диэнцефальной области.

Интересно отметить, что по данным Полищука И. А. (1963) и Сканави Е. Е. (1964), частота встречаемости НЭД у больных шизофренией в дофармакологическую эру составляла от 11 до 50 % [24, 28]. Внедрение в психиатрическую практику в 50-х годах XX столетия хлорпромазина, а в дальнейшем и других нейролептических препаратов, ознаменовали открытие т.н. психофармакологической эры (ПФЭ) в психиатрии [29]. При этом помимо высокой антипсихотической активности у указанных препаратов выявилась способность вызывать у больных характерные побочные эффекты, связанные с их специфической дофаминблокирующей активностью. Частичная блокада дофаминовых рецепторов в тубероинфундибулярной области ЦНС приводит к увеличению выработки гормона пролактина и вызывает развитие ряда нейроэндокринных дисфункций. К наиболее характерным среди них относят нарушения менструального цикла, галакторею, гинекомастию, увеличение массы тела, гипергликемию, сексуальные расстройства [25, 30].

А с середины 1950-х гг., т.е. с начала применения нейролептических препаратов, частота встречаемости НЭД у таких больных, по результатам эпидемиологических исследований (ADA/APA/AACE/NAASO, 2004) составляет от 3 до 100 % [31]. Причины такого широкого разброса данных о НЭД можно объяснить разнородностью и выборочным характером обследованных больных; недостаточностью изучаемых выборок; отсутствием учета ряда факторов (гендерного, возрастного, антропометрического, фармакогенетического и др.); игнорированием требований к популяционным и эпидемиологическим исследованиям; избирательностью изучаемых параметров НЭД (учет лишь отдельных клинических симптомов или биохимических показателей) и т.д.

Современные эндокринологические исследования пациентов с первым психотическим эпизодом также выявили у них в ряде случаев наличие признаков НЭД. Это может служить подтверждением имеющейся у таких больных неблагоприятной эндокринной «почвы» или негативного влияния

психопатологического процесса на их эндокринные показатели.

С началом ПФЭ массовое применение в психиатрии нейролептических препаратов, которое часто проводилось достаточно длительно, фактически привело к существенным сдвигам в клинической картине, течении и патогенезе психозов, позволив сформулировать понятие лекарственного патоморфоза. Это в полной мере относится и к нейроэндокринным дисфункциям при шизофрении [30]. Эндокринные расстройства при шизофрении, развивающиеся в процессе антипсихотической терапии, являются, по-видимому, отражением как дисбаланса функционального состояния желез внутренней секреции, возникающего в результате воздействия патогенетических механизмов самого психического заболевания, а также факторов предрасположенности, «почвы» — с одной стороны, так и побочного эффекта психофармакотерапии (ПФТ) — с другой [26, 32, 33].

При анализе публикаций в отечественной литературе нам не встретились публикации, в которых бы содержались результаты исследований касательно различий нейроэндокринных нарушений у пациентов, страдающих шизофренией и шизоаффективными расстройствами (ШАР). Согласно данным английских и итальянских исследователей, у пациентов с ШАР чаще, чем у пациентов, страдающих шизофренией, наблюдается метаболический синдром, однако требуется дальнейшее изучение факторов, объясняющих эту взаимосвязь [34].

К наиболее часто встречаемым симптомам и синдромам НЭД, согласно данным эпидемиологических исследований, относятся:

- синдром нейролептической гиперпролактинемии, частота встречаемости — 2–100 %;
- метаболический синдром — 49,3 %;
- повышение массы тела (нейролептическое ожирение) — 40–92 %;
- сахарный диабет 2 типа — 6,2–25,0 %;
- нарушения тиреоидного метаболизма — 20–49 %;
- полиморфный синдром — 9,9–32,9 %.

Высокая представленность НЭД у пси-

хически больных послужила мотивом для разработки четких диагностических критериев их отдельных симптомокомплексов, основные клинические проявления которых представлены ниже.

СИНДРОМ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

К настоящему времени установлено, что его развитие связано с блокадой D₂-рецепторов в тубероинфундибулярной области ЦНС; появляющиеся метаболические нарушения обусловлены блокадой различных подтипов серотониновых, а также гистаминовых рецепторов 35. Кроме того, имеются предположения о взаимосвязи между повышением чувствительности β-адренергических рецепторов и нарушения тиреоидного метаболизмом.

Симптомами нейролептической гиперпролактинемии являются:

- специфические симптомы в краткосрочной перспективе:
 - галакторея;
 - репродуктивные дисфункции (дисменорея вплоть до аменореи, олигоменорея, опсоменорея, гипо- и гиперменорея, ановуляторные менструальные циклы, нарушения фертильности, дисбаланс ГГГ-оси;
 - гинекомастия или нагрубание (увеличение) и болезненность молочных желез вплоть до дисплазивных изменений;
 - сексуальные расстройства (снижение либидо, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции, нарушения оргазма);
 - неспецифические симптомы в краткосрочной перспективе:
 - повышение массы тела;
 - повышение аппетита;
 - в долгосрочной перспективе (повышение риска развития):
 - а) остеопороз;
 - б) ИБС;
 - в) бесплодие;
 - г) онкологические заболевания гипофиза и яичников.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Увеличение веса пациентов может влиять на их самооценку и приводить к больше-

му дискомфорту, чем даже развивающиеся у них седация или сексуальная дисфункция.

Негативная оценка окружающими и самим больным появившегося ожирения затрудняет процесс его реинтеграции в общество [36]. Поэтому увеличением веса у многих больных шизофренией, способствует нарушению их социальной адаптации, требует особого внимания со стороны врача. Ожирению может способствовать снижение физической активности таких больных из-за появления у них апатии как одного из симптомов заболевания, а также — длительная госпитализация или вынужденное пребывание дома. Большинство исследований подтверждает, что антипсихотики способствуют развитию ожирения за счет увеличения у больных аппетита. Потенциальными механизмами увеличения их веса при приеме АА могут быть седативный эффект, который ответственен за снижение их физической активности, приводящий, в свою очередь, к уменьшению утилизации калорий, и антигистаминовый эффект этих препаратов, их антагонизм к серотонину и влияние на уровень TNF-α и лептина в плазме [37, 38]. А также, возможно, их провоцирование гиперпролактинами и других гормональных нарушений, включая прямое угнетающее воздействие на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Все это свидетельствует о том, что ожирение у больных шизофренией, скорее всего, является мультифакторным феноменом [16].

Впервые сообщения о сахарном диабете как осложнении, возникающем с началом антипсихотической терапии и разрешающемся при ее завершении, появились уже вскоре после внедрения в психиатрическую практику первых АА. А после десяти лет их использования полученные наблюдения позволили ряду исследователей говорить о феномене «фенотиазинового диабета» [17, 39]. Тем не менее, до недавнего времени научный интерес к этому вопросу был незначительным. И только после того, как FDA в 2003 году в связи с появлением данных о развитии сахарного диабета у пациентов, получавших АА, обязало их производителей включать в аннотации

к препарату предупреждения о возможной связи развития гипергликемии и сахарного диабета с приемом препарата, он заметно оживился.

Анализ результатов лечения больных шизофренией и ШАР препаратами АА позволил говорить о возможном увеличении у них риска манифестации/обострения диабета в 1,5–2 раза в зависимости от используемого препарата, а также о существенном риске появления ассоциированных с глюкозой метаболических расстройств: от транзиторной гипергликемии до диабетической комы и кетоацидоза [40].

К клинко-биохимическим проявлениям метаболических нарушений при НЭД относятся:

- 1) на начальном этапе:
 - фармакогенное повышение массы тела;
 - повышение аппетита;
 - формирование нарушений регуляции обмена глюкозы;
 - дислипидемия;
- 2) при длительном течении НЭД может переходить в следующие нозологии:
 - нейролептическое ожирение;
 - ИБС;
 - артериальную гипертензию;
 - сахарный диабет 2 типа;
 - метаболический синдром.

НАРУШЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Установлено, что уровень нарушений обмена гормонов щитовидной железы у многих психически больных выше, чем в общей популяции, где он встречается с частотой до 6% [41]. Кроме того, частота встречаемости нарушений тиреоидного метаболизма у больных шизофренией с наследственной отягощенностью по заболеваниям щитовидной железы значительно выше, чем у пациентов без такой патологии.

Преобладание одной или более тиреоидных дисфункций у психически больных, по данным литературы, колеблется от 6 до 49% [42–44]. По данным L. W. Reiser (1984) (цит. по Горобец Л. Н., 2007) их проявления при терапии типичными нейролептиками у женщин встречается в 7 раз ча-

ще, чем у мужчин. Причем, если у женщин дисфункция щитовидной железы чаще предшествует психическому заболеванию, то у мужчин она возникает после манифестации шизофренического процесса [44]. Наиболее распространенными состояниями являются транзиторная гипертироксинемия и эутиреоидный синдром, для которого характерны нарушения процесса дейодирования тироксина в трийодтиронин.

Исследования последних лет, касающиеся изучения гормонального профиля тиреоидной оси при психических заболеваниях, выявили разнонаправленность колебаний уровней как ТТГ, так и периферических гормонов щитовидной железы (Т₃ и Т₄), которые встречаются в 20–49% случаев у больных шизофренией [44].

Нарушения тиреоидного метаболизма характеризуются следующими клинко-гормональными проявлениями:

- физическая слабость;
- умственная утомляемость;
- снижение двигательной активности и заторможенность;
- раздражительность;
- эмоциональная лабильность, плаксивость;
- изменения уровней гормонов ГГГ-оси.

При наличии верифицированных диагнозов гипер- или гипотиреоза в анамнезе увеличивается риск развития таких соматических осложнений, как сердечная аритмия, злокачественный нейролептический синдром и тяжелые дистонические реакции.

ПРОФИЛАКТИКА НЭД

Не вызывает сомнений тот факт, что наличие у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами НЭД приводит к ухудшению их социального функционирования, снижению социальной активности и дополнительной (помимо основного заболевания) стигматизации, снижению самооценки. Это касается в первую очередь таких проявлений НЭД, как ожирение, нарушения менструального цикла и сексуальные дисфункции. Кроме того, развитие у таких больных тех или иных эндокринных нарушений ведет к повышению экономического

бремени затрат как их семей, так и учреждений здравоохранения на проведение дополнительных обследований, приобретение лекарств для коррекции НЭД, выполнение специальных диетических и оздоровительных программ.

В свете рассматриваемой тематики заслуживает внимания и проблема низкой комплаентности больных шизофренией и ШАР. В значительном проценте случаев несоблюдение ими режима терапии вплоть до полного отказа от нее, связано с формированием НЭД [45]. Так, по данным опроса 4000 психиатров из 35 стран Европы, Ближнего Востока и Африки, причиной отказа от терапии или несоблюдения плана лечения в 22–24 % случаев являются нежелательные побочные явления [31]. В Украине этот показатель составляет около 11 %. Увеличение массы тела, появление сексуальных дисфункций и др. вследствие НЭД может быть причиной прерывания психически больными своего лечения в 3,6–10,5 % случаев. По данным исследования фокус-группы, одним из основных мотивов (2-е место) отказа больных шизофренией от приема антипсихотиков, по мнению психиатров, являются их побочные эффекты (увеличение массы тела и нарушения менструального цикла) [43, 44].

Таким образом, при лечении больных шизофренией перед психиатрами стоит задача не только купирования у них психопатологической симптоматики, но и их социальной реабилитации, улучшения качества жизни.

При выборе терапевтической тактики психиатры в большинстве случаев опираются на особенности клиники и течения шизофрении и шизоаффективных расстройств. Вместе с тем при назначении антипсихотической терапии (как АА, так и «старых» антипсихотиков) следует учитывать и особенности их побочных эффектов. В современной клинической психофармакотерапии используется широкий спектр антипсихотиков, высокоэффективных в отношении как «продуктивной», «негативной» симптоматики так и нейрокогнитивного дефицита. В то же время, проблема их эндокринных побочных эффектов остается недостаточно разра-

ботанной и довольно часто является препятствием для оптимизации терапии больных шизофренией [46].

Проведение в последние годы ряда многоцентровых исследований позволило установить основные факторы, способствующие минимизации развития НЭД при проведении больным шизофренией современной антипсихотической терапии, которые должны учитываться психиатром в повседневной практике.

К ним относятся:

1. Информационный фактор.
2. Общие факторы риска развития НЭД.
3. Фармакогенные факторы.

1. До начала лечения следует объективно информировать больного и/или его родственников о спектре нежелательных явлений, т. е. о возможных побочных эндокринных эффектах, развивающихся при назначении антипсихотиков в целом и применении конкретного препарата, в частности. А также о современных методах их профилактики, диагностики и коррекции. Имеет большое значение обучение больных доступным методом самоконтроля физического состояния (измерение массы тела, АД и др.). Необходимо рекомендовать больному сообщать лечащему врачу о появлении у него симптомов, характерных для НЭД.

2. При оценке общих факторов риска развития НЭД в первую очередь необходимо подробный сбор анамнеза больного в отношении его наследственности по эндокринным заболеваниям и наличия НЭД при проведении предшествующей терапии антипсихотиками. При этом следует учитывать биологические, генетические, нозологические, социодемографические и средовые факторы, к которым относятся особенности печеночного метаболизма, характер и длительность психического заболевания, сопутствующие соматические расстройства, возраст больного (дети, подростки, пожилые люди), гендерные особенности, курение и другие вредные привычки.

3. Одними из главных факторов, влияющих на эффективность и переносимость больным психофармакотерапии, являются те из них, которые непосредственно связаны с назначаемыми антипсихотическими

препаратами: рецепторная специфичность и возможный спектр побочных эндокринных эффектов, фармакокинетика, дозозависимость, длительность терапии, полипрагмазия и др.

Нельзя не упомянуть о важных моментах, связанных с фармакогенными факторами. Это, прежде всего, необходимость учета т. н. широты терапевтического «окна» действия препарата, под которым понимается диапазон между его терапевтической дозой и дозой, вызывающей побочные эффекты, вплоть до токсических. Известно, что ряд НЭД дозозависим (например, прибавка массы тела и др.). Этот факт позволяет применять снижение дозировки как один из подходов к коррекции НЭД.

При решении вопроса о профилактике НЭД при назначении антипсихотических препаратов необходимо проводить фоновые (скрининговые) обследования пациентов, включающие:

1. Оценку возможных факторов риска развития НЭД.
2. Антропометрические и физикальные исследования (тип морфоконституции, рост, вес, индекс массы тела, объем талии, АД, пульс).
3. Биохимические исследования (уровень пролактина, уровень глюкозы, липидный спектр).

При выявлении в результате скринингового исследования факторов риска, характерных для определенного симптомокомплекса НЭД, больным, при условии равной антипсихотической эффективности фармпрепаратов, следует назначать антипсихотик, в спектре побочных эффектов которого минимален риск развития специфических НЭД.

На современном этапе развития психотерапии все большее внимание уделяется разработке адекватных методов профилактики, диагностики и коррекции НЭД развивающейся в процессе проведения антипсихотической терапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Особенности влияния современных антипсихотиков на массу тела, содержание сахара в крови и липидный профиль существенно различаются по отдельным препаратам.

Имеющиеся научные и клинические доказательства, а также мнения экспертов свидетельствуют, что наиболее часто метаболические нарушения, включая диабет 2 типа и метаболический синдром в целом, возникают при применении клозапина, оланзапина и амисульпридапролактина [47]. В меньшей степени их вызывают рисперидон и кветиапин и значительно реже — zipрасидон и арипипразол, которые еще меньше влияют на обмен веществ и лишь у некоторых больных могут приводить к умеренному набору веса.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Существует несколько общепринятых стратегий коррекции этого побочного явления — снижение дозы нейролептика, замена препарата на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина, и добавление к психотропной терапии агонистов дофаминовых рецепторов [42]. Однако методика коррекции нейролептической гиперпролактинемии при помощи ингибиторов секреции пролактина, таких как бромкриптин, каберголин, хинаголид может способствовать развитию обострений психотической симптоматики у пациентов, страдающих шизофренией или ШАР.

ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Согласно многочисленным наблюдениям, медицинский и социальный прогноз тех пациентов, которые продолжают принимать антипсихотические средства и в период между обострениями их заболевания (ремиссии) значительно лучше. Таким образом, поддерживающая терапия антипсихотиками снижает у больных шизофренией, как частоту, так и интенсивность обострений заболевания, тем самым, повышая уровень их социальной адаптации и качество жизни.

Следовательно, даже при прекращении терапии тем или иным антипсихотиком, предположительно явившимся причиной развития у больного шизофренией, диабета, антипсихотическая терапия должна продолжаться препаратом с меньшим диабетогенным потенциалом в эффективных до-

зах для того, чтобы предотвратить обострения и долгосрочное ухудшение основного заболевания. Некоторые «старые» нейролептики обладают более низким диабетогенным потенциалом. Но при переводе пациента с современного препарата на «традиционный» может ухудшиться комплаенс. При этом также возможно развитие у него двигательных нарушений и утяжеление «негативных» симптомов, таких как социальная отгороженность, обеднение мышления, снижение мотивации. Среди современных антипсихотиков наименьший риск вызвать развитие диабета отмечается у рисперидона [48].

Таким образом, при проведении больным шизофренией терапии антипсихотиками, даже с учетом возможности появления метаболических осложнений, приоритет продолжения антипсихотической терапии остается неизменным. Пациентам, у которых конкретный препарат вызвал улучшение состояния, не рекомендуется смена его из-за потенциального риска возникновения метаболического синдрома или даже в связи с наличием минимально выраженных его проявлений, которые обычно самопроизвольно редуцируются после завершения этапа активной антипсихотической терапии. Они так же могут быть минимизированы с помощью диеты или рекомендаций по оптимизации образа жизни [49].

Увеличение массы тела, вплоть до ожирения, является одним из наиболее известных побочных явлений терапии современными антипсихотиками уже со времени появления первого их представителя — клозапина.

Тем не менее, независимо от того, насколько связаны метаболические расстройства с приемом препаратов, необходимо учитывать, что у пациентов, нуждающихся в антипсихотической терапии, повышен риск их возникновения. В связи с этим необходима своевременная тщательная диагностика метаболического синдрома с оценкой риска развития таких последствий, как сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения. Эти мероприятия необходимо проводить перед началом терапии, в процессе ее проведения, а также при смене препарата.

Для пациентов с уже диагностирован-

ном диабетом целесообразной будет тактика совместного наблюдения психиатром и эндокринологом с учетом особенностей динамики обоих типов нарушений. Общие принципы ведения диабета у пациентов с психическими расстройствами не отличаются от таковых в общей популяции.

Вопросы диагностики, мониторингования и рекомендации по применению АА у пациентов с риском развития метаболических расстройств были специально рассмотрены на встрече европейских экспертов, состоявшейся в Бельгии в 2005 году [15]. Основные выводы экспертной группы можно свести к следующим положениям:

- Перед назначением АА пациентам, страдающим шизофренией, необходим скрининг факторов риска метаболических расстройств.

- При выборе АА необходимо руководствоваться как профилем безопасности в отношении метаболических нарушений самого препарата, так и исходным статусом пациента.

- Соответственно, предпочтение должно отдаваться препаратам с наименьшим риском развития метаболических нарушений.

- Пациенты в первые месяцы после назначения АА должны более часто и тщательно обследоваться на предмет выявления преддиабета, диабета, гиперлипидемии и ожирения. В случае выявления нарушений, получать соответствующее лечение у врачей-специалистов; необходима смена антипсихотической терапии на АА с более низким риском метаболических расстройств.

- Психиатру необходимо тесно сотрудничать как с самим пациентом, так и с его родственниками и диабетологами, информируя их о проявлениях НЭД и их коррекции.

Метаболические нарушения могут быть минимизированы оптимизацией терапевтической стратегии, включающей подбор препарата, медленную его титрацию либо снижение дозы. Кроме того, всем больным, принимающим атипичные антипсихотики, рекомендуется мониторинг уровня глюкозы каждые 3–4 месяца на протяжении первого года терапии. Особое внимание следует

уделять пациентам из группы риска, к которым, по мнению Американской ассоциации диабета, относятся больные с уровнем глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, но $\leq 7,0$ ммоль/л, с отягощенной наследственностью по диабету, ожирением, гипертензией ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), высоким уровнем триглицеридов ($\geq 2,8$ ммоль/л), наличием диабета во время беременности или поликистоза яичников.

Менеджмент диабета у больных шизофренией затруднен из-за недостаточности у них критики, снижения инициативности и когнитивного дефицита, являющихся характерными проявлениями заболевания. Даже при систематическом наблюдении в условиях психиатрических стационаров бывает сложно уговорить пациентов соблюдать диету. Пациенты с острым психозом не способны следить за концентрацией глюкозы у себя в крови, вычислять необходимые дозы инсулина, ограничивать прием пищи или самостоятельно делать инъекции. Комплаенс при назначении пероральных сахароснижающих препаратов у них также весьма низок.

К сожалению, для больных шизофренией часто бывает затруднительным посещать амбулаторные медицинские учреждения и соблюдать режим приема медикаментов. Медицинское наблюдение больных шизофренией с диабетом поставлено плохо, что отражается в значительно возросшей частоте ишемической болезни сердца у этой категории пациентов. Таким образом, менеджмент диабета у больных шизофренией представляет собой особую проблему и требует дополнительных усилий с целью предотвратить развитие у них таких острых состояний, как гипер- или гипогликемия и кетоацидоз.

В большинстве случаев гипергликемии или диабета, связанных с антипсихотиками, после полного прекращения приема препарата (как правило, клозапина или оланзапина) или перевода на другой антипсихотик происходило возвращение концентраций глюкозы крови к норме. В некоторых случаях это происходило удивительно быстро — в течение 2–3 дней с момента прекращения терапии или перевода на дру-

гую — хотя иногда применялись пероральные сахароснижающие препараты или инсулин [21]. Почти во всех описанных случаях уровни глюкозы крови возвращались к нормальным значениям через 2–3 недели после прекращения приема антипсихотика. В нескольких случаях гипергликемия сохранялась после прекращения приема препарата или перевода на другой препарат, но была менее яркой, чем до этого. Или же концентрацию глюкозы крови удавалось стабилизировать с помощью пероральных сахароснижающих препаратов, в то время как до этого требовалось применение инсулина. В литературном обзоре работ до 2001 года D. Cohen выявил 22 случая впервые возникшего диабета, которые успешно разрешились, и 6 неразрешившихся случаев при прекращении терапии антипсихотиком. В исследовании диабета, возникшего на фоне применения клозапина, гликемический контроль восстановился после отмены клозапина у 78 % пациентов, 62 % из этих пациентов в дальнейшем не требовалось применения сахароснижающих препаратов. У 12 пациентов, которым была возобновлена терапия клозапином, у 9 вновь развилась гипергликемия. Относительно диабета, развивающегося при применении оланзапина, E. A. Koller, P. M. Doraiswamy [3] отметили, что гликемический контроль нормализовался в 78 % случаев после отмены оланзапина или снижения его дозы; у 8 из 10 пациентов гипергликемия рецидивировала после возобновления терапии оланзапином.

Больные, получающие атипичные антипсихотики по поводу шизофрении или других заболеваний, должны рассматриваться, как группа высокого риска по диабету и сосудистым заболеваниям. Применение атипичных антипсихотиков в целом связано с высоким риском развития диабета 2 типа. Но этот риск ниже при применении отдельных препаратов по сравнению с остальными. Механизм его развития включает в себя прибавку в весе, типичную для всех антипсихотиков. Но также есть указания на прямой метаболический эффект конкретных фармпрепаратов. Это может быть связано с антагонизмом к 5-НТ_{2С} или гистаминовым Н₁-рецепторам или с повышением лептина

сыворотки, следствием чего является повышение веса больного.

Таким образом, при назначении антипсихотиков второй генерации необходима особая эндокринная настороженность, т.к. при недостаточном внимании и отсутствии корригирующих мероприятий нейроэндокринные дисфункции ведут к развитию таких серьезных заболеваний, как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, что уменьшает продолжительность жизни пациентов [50, 51].

Принимая во внимание совокупное влияние избыточного веса и диабета на развитие ишемической болезни сердца (основной причины ранних смертей при шизофрении), усиленное курением и малоподвижностью (характерных для шизофрении), предпочтение должно отдаваться антипсихотикам с низким диабетогенным потенциалом при условии их достаточной эффективности в отношении симптомов шизофрении. Диабетологи и психиатры должны работать вместе для мониторинга пациентов, получающих атипичные антипсихотики, с целью выявления у них нарушений толерантности к глюкозе и менеджмента диабета. Это может снизить высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизо-

френией. Особенное внимание должно уделяться пациентам, принимающим клозапин или оланзапин. Общий менеджмент больных шизофренией должен включать в себя повышенное внимание к сопутствующим терапевтическим заболеваниям, эффективную диету и программу физических упражнений [2, 36].

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ТИРЕОИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

В тех случаях, когда у больного шизофренией уровень свободного тироксина в сыворотке крови остается пониженным в течение 2–3 месяцев по окончании купирующей терапии, рекомендовано назначение его расширенного (включающего УЗИ и консультацию эндокринолога) обследования. В случае установления органного гипотиреоза требуется назначение заместительной гормональной терапии. При отсутствии у этих больных изменений уровня тиреоидных гормонов, но появления у них таких клинических проявлений, как заторможенность, быстрая утомляемость и др., можно думать о развитии постпсихотической депрессии. В этих случаях, оправдано присоединение к терапии антидепрессантов [52].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sinajko VM, Korovina LD, Zemljanicya OV. *Arhiv Psihatrii'* 2012; 18(3):13-17.
2. Sinajko VM, Zemljanicya OV. *Ukr Visn Psyhoneurologii'* 2010; 18(64):149-150.
3. Koller EA, Doraiswamy PM. *Pharmacotherapy* 2002; 22(7):841-852.
4. Kato M, Gonzalez-Bianco M, Sotelo J, et al. American Psychiatric Association Annual Meeting, *San Francisco*, 2003:211-213.
5. Davis JM, Chen N, Glick ID. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-564.
6. Marinis TD, Saleem PT, Glue P, et al. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(6): 257-263.
7. Nasrallah HA. *Molecular Psychiatry* 2007.
8. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. *Schizophr Res* 2007; 89(1-3):211-224.
9. Kut'ko II, Panchenko OA, Rachkauskas GS, Linev AN. *Novosti Mediciny i Farmacii* 201; 316:467.
10. Elkis H. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(3):511-533.
11. Stroup T, Lieberman J, McEvoy J. *Am J Psychiatry* 2006; 163:611-622.
12. Sanger T, Lieberman J, Tohen M, et al. *Am J Psychiatry* 1999; 156:79-87.
13. Jayaram M, Hosalli P, Stroup S. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD005237.
14. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C. *Am J Psychiatry* 2009; 166:152-163.
15. Mosolov SN. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina — klinicheskoy praktike)*, Moskva, 2012: 1080 p.
16. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:215-220.
17. Cooperberg AA, Edlow S. *J Canad Med Assoc* 1956; 75:746-749.

18. Mosolov SN, Kabanov SO. *Social'naja i Klinich Psihijatrija* 2003; 13(2):162.
19. Mosolov SN, et al. *Social'naja i Klinich Psihijatrija* 2008; 3:75.
20. Denisov EM. Metabolicheskiy sindrom u bol'nyh shizofrenij: rol' antipsihotikov. Soobshhenie 1. *Zhurn Psihijatrii i Med Psihologii* 2010; 1-2(24-25):151-160.
21. Shabanov PD, Saprionov NS. Psihonejrojendokrinologija, *Sankt-Peterburg*, 2010: 984 p.
22. Cohen D. *J Mind Behav*, 1994; 15:139-156.
23. Shjule G. Rukovodstvo k dushevnym boleznjam, *Har'kov*, 1988: 17-20; 98-100.
24. Polishhuk IA. Trudy Gosudarstvennogo nauchno-issledovatel'skogo psihonevrologicheskogo instituta im. VM. Behtereva, *Leningrad*, 1963; 29:157-169.
25. Orlovskaja DD. Aktual'nye problemy nevropatologii i psihijatrii, *Moskva*, 1974:212-222.
26. Belkin A.I. Klinicheskie osobennosti shizofrenii u bol'nyh s izmenennoj funkciej shhitovidnoj zhelezy, *Moskva*, 1960: 313 p.
27. Zhislin SG. Voprosy kliniki, patogeneza, lechenija shizofrenii, *Moskva*, 1958:172-188.
28. Skanavi EE. Problemy psihonevrologii detskogo vozrasta, *Moskva*, 1964:17-28.
29. Delay J, Deniker P, Harl JM, et al. *Ann Médico-Psychologiques* 1952; 110:112-117.
30. Avruckij GJa, Neduva AA. Lechenie psihicheskikh bol'nyh, *Moskva*, 1988: 5 p.
31. ADA/APA/AACE/NAASO. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
32. Mosolov SN. Osnovy psihofarmakoterapii, *Moskva*, 1996: 283 p.
33. Belkin AI, Lakusta VN. Biologicheskaja terapija psihicheskikh zabolevanij, *Kishinev*, 1983: 216 p.
34. Bartoli F, Crocarno C, Caslini M, et al. *J Psychiatric Res* 2015; 66-67:127-134.
35. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25:281-297.
36. Green JK, et al. *General Hospital Psychiatry* 2000; 22:224-235.
37. Reiser LW, Reiser MF. Comprehensive Textbook of Psychiatry, *New York*, 1984:1024-1035.
38. Avedisova AS, Jastrebov DV, Borodin VI, Dashkina GK. *Psihijatrija i psihofarmakoterapija. Zhurnal im. P.B. Gannushkina* 2009; 11(2):6-13.
39. Thornnard-Neumann E. *Am J Psychiatry* 1986; 124:978-982.
40. Gorobec LH. Sovremennye problemy psihijatricheskoj jendokrinologii, *Moskva*, 2004:22-45.
41. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. *Endocr Pract* 2015:1-28.
42. Gorobec LN, Bulanov VS, Litvinov AV, Vasilenko LM. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike, korrkcii i profilaktike nejrojendokrinnyh disfunkcij u psihicheski bol'nyh v processe nejrolepticheskoj terapii, *Moskva*, 2010: 32 p.
43. Gorobec LN, Bulanov VS, Vasilenko LM. *Zhurn nevrologii i psihijatrii im. S. S. Korsakova* 2012; 112(9):90-96.
44. Gorobec LN. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty psihonejrojendokrinologii* 2012:11-39.
45. Sinajko VM, Korovina LD, Zemljanicyna OV. *Tavrish Zhurn Psihijatrii* 2011; 15(2):44-45.
46. Newcomer JW. *J Clin Psychiatry* 2007; 68.
47. Henderson DC, Cagliero E, Gray C. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975-981.
48. Morozov PV. *Psihijatrija i psihofarmakoterapija. Zhurnal im. P.B. Gannushkina* 2010; 5(12):28-29.
49. Lambert T, Chapman LH. *MJA* 2004; 181(10):544-548.
50. Hennekens C Hennekens A, Hollar D. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-1121.
51. Colton C, Manderscheid R. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(2): A42.
52. Gorobec LN. Nejrojendokrinnye disfunkcii i nejrolepticheskaja terapija, *Moskva*, 2007: 312 p.

ПРОБЛЕМА НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ І ШИЗОАФЕКТИВНІ РОЗЛАДИ (огляд літератури)

Підкоритов В. С., Серікова О. І., Серікова О. С., Байбарак Н. А., Український С. О.,
Скринник О. В.

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків
inpn@ukr.net*

У пацієнтів, страждаючих на розлади спектру шизофренії, часто спостерігаються нейроендокринні дисфункції (НЕД), які можуть бути як однією зі складових етіопатогенезу самого захворювання, так і наслідком застосування атипичних антипсихотиків. В огляді літератури виділені найчастіші симптоми і синдроми НЕД: синдром нейролептичної гіперпролактинемії, частота зустрічаємості від 2 до 100 %, метаболічний синдром — 49,3 %, підвищення маси тіла (нейролептичне ожиріння) — 40–92 %, цукровий діабет 2 типу — 6,2–25,0 %, порушення тиреоїдного метаболізму — 20–49 %, поліморфний синдром — 9,9–32,9 %. У пацієнтів з шизоафективними розладами частіше, ніж у пацієнтів, які страждають на шизофренію, спостерігається метаболічний синдром, однак потрібне подальше вивчення факторів, що пояснюють цей взаємозв'язок. Пацієнти, які отримують препарати даної групи, повинні регулярно проходити ендокринологічне обстеження, а психіатрам необхідно приділяти увагу ендокринологічній складовій стану здоров'я пацієнтів. Діабетологи і психіатри повинні працювати разом для моніторингу пацієнтів, які отримують атипичні антипсихотики, з метою виявлення у них порушень толерантності до глюкози і менеджменту діабету.

К л ю ч о в і с л о в а: розлади спектру шизофренії, нейроендокринні дисфункції, атипичні антипсихотики.

ПРОБЛЕМА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (обзор литературы)

Подкорытов В. С., Серикова О. И., Серикова О. С., Байбарак Н. А., Украинский С. А.,
Скринник О. В.

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков
inpn@ukr.net*

У пациентов, страдающих расстройствами спектра шизофрении, часто наблюдаются нейроэндокринные дисфункции (НЭД), которые могут быть как одной из составляющих этиопатогенеза самого заболевания, так и следствием применения атипичных нейролептиков. В обзоре литературы выделены наиболее часто встречаемые симптомы и синдромы НЭД: синдром нейролептической гиперпролактинемии, частота встречаемости от 2 до 100 %, метаболический синдром — 49,3 %, повышение массы тела (нейролептическое ожирение) — 40–92 %, сахарный диабет 2 типа — 6,2–25,0 %, дистиреоз — 20–49 %, полиморфный синдром — 9,9–32,9 %. У пациентов с шизоафективными расстройствами чаще, чем у пациентов, страдающих шизофренией, наблюдается метаболический синдром, однако требуется дальнейшее изучение факторов, объясняющих эту взаимосвязь. Пациенты, получающие препараты данной группы, должны регулярно проходить эндокринологическое обследование, а психиатрам необходимо уделять внимание эндокринологической составляющей состояния здоровья пациентов. Диабетологи и психиатры должны работать вместе для мониторингования пациентов, получающих атипичные антипсихотики, с целью выявления у них нарушений толерантности к глюкозе и менеджмента диабета.

К л ю ч е в ы е с л о в а: шизофренические расстройства, нейроэндокринные дисфункции, атипичные антипсихотики.

**THE PROBLEM OF NEUROENDOCRINE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH
SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER
(literature review)**

V. S. Pidkorytov, O. I. Syerikova, O. S. Serikova, N. A. Baybarak, S. A. Ukrayinskyy,
O. V. Skrynnik

*SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv
inpn@ukr.net*

Neuroendocrine dysfunctions (NED) are often observed in patients with schizophrenia spectrum disorders and could be a component of the etiopathogenesis of the disease as well as effect associated with use of atypical neuroleptics. The most common NED symptoms and syndromes are described in the literature review: neuroleptic-induced hyperprolactinemia syndrome, the frequency of occurrence 2–100 %, metabolic syndrome — a 49.3 %, increasing in body weight (neuroleptics obesity) — 40–92 %, diabetes mellitus type 2 — 6.2–25.0 %, violation of thyroid metabolism — 20–49 %, a polymorphic syndrome — 9.9–32.9 %. Metabolic syndrome is more often observed in patients with schizoaffective disorder than in patients with schizophrenia; however, explanatory factors of this association deserve further research. Patients, receiving atypical neuroleptics, must undergo regular endocrinological examination and psychiatrists must draw attention to the endocrinological component of the patient's health. Diabetologists and psychiatrists must work together to monitor patients treated with atypical antipsychotics, with the aim of identifying their impaired glucose tolerance and diabetes management.

Key words: schizophrenia spectrum disorders, neuroendocrine dysfunctions, atypical antipsychotics.