

Структурно-динамические особенности формирования нейроэндокринных дисфункций у психически больных в процессе длительной терапии атипичными антипсихотиками

Л.Н. Горобец

ФГУ Московский НИИ психиатрии Росздрава, Москва

РЕЗЮМЕ

Несмотря на тот факт, что современные антипсихотики в последние годы все чаще находят свое применение в психиатрической практике, недостаточно внимания уделяется исследованию спектра их нейроэндокринных побочных эффектов. В статье представлены данные о структуре и динамике нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, развивающиеся в процессе длительной противорецидивной терапии современными антипсихотическими препаратами. Обсуждаются вопросы гендерных различий и влияния ряда факторов на формирование указанных расстройств.

Ключевые слова: нейроэндокринные дисфункции, атипичные антипсихотики, гендерный фактор.

Анализ современной литературы обнаруживает значительное количество публикаций, касающихся исследований частоты встречаемости тех или иных нейроэндокринных дисфункций (НЭД) при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином и амисульпридом, которая колеблется от 3 до 90 % [1]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют делать довольно определенные выводы о том, что атипичные антипсихотики (АА) в значительной степени различаются между собой по структуре эндокринных побочных эффектов. Так, для оланзапина и клозапина более характерно развитие метаболических нарушений, для рисперидона и амисульприда – клинко-эндокринных проявлений гиперпролактинемии (ГП), тогда как при терапии кветиапином эндокринологические побочные эффекты практически отсутствуют. Однако частота встречаемости нейроэндокринных дисфункций, сроки их формирования, структура основных эндокринных симптомокомплексов, специфических для определенного нейролептика, а также факторы, влияющие на развитие нейроэндокринных дисфункций, требуют значительных уточнений [2–6].

Нами проведен сравнительный анализ структурно-динамических характеристик НЭД по признакам частоты и срокам формирования, популяционной распространенности и синдромологической представленности у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) в процессе длительной противорецидивной терапии наиболее распространенными атипичными антипсихотиками: рисперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином и амисульпридом.

Группу обследованных составили 346 пациентов – 223 женщины и 123 мужчины в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $36,7 \pm 2,82$ лет). Из них 160 больных – с диагнозом параноидная шизофрения с непрерывным типом течения (F.20.00), 56 больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом (F.20.01), 74 боль-

ных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения и стабильным дефектом (F.20.02), 20 больных с шизотипическим расстройством (F.21.0) и 36 больных с шизоаффективным расстройством депрессивного типа (F.25.5) по критериям МКБ-10. Средняя длительность заболевания составляла $8,3 \pm 1,2$ года, из них 35 (10,1 %) больных с длительностью заболевания до 1 года, 168 (48,5 %) – от 1 года до 5 лет и 143 (41,3 %) – свыше 5 лет. У 82 больных (23,7 %) выявлялась наследственная отягощенность по метаболическим расстройствам (ожирение, сахарный диабет). У 111 пациентов (32,08 %) в процессе ранее проводимой терапии отмечались те или иные эндокринные побочные эффекты; 223 пациентам (64,45 %) в анамнезе проводилась терапия типичными нейролептиками, 89 (25,7 %) получали как классические, так и атипичные антипсихотики, у 35 (19,8 %) терапия в анамнезе отсутствовала.

Критериями отбора больных являлись возраст от 18 до 55 лет; отсутствие органических заболеваний ЦНС; отсутствие эндокринных заболеваний; отсутствие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; отсутствие беременности и лактации; монотерапия атипичными антипсихотиками не менее 1,5 лет.

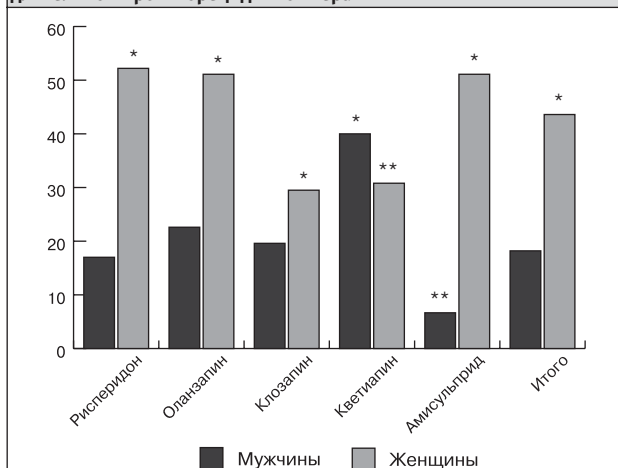
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ НЭД (ЧАСТНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ)

Фармако-эпидемиологический анализ проведен у 223 больных, наблюдавшихся амбулаторно в отделениях психиатрической эндокринологии, клиники первого эпизода и клинко-консультативном отделении Московского НИИ психиатрии Росздрава, а также в ряде ПНД (№ 5, 8, 9, 18, 19) г. Москвы в период с 2000 по 2006 г. Среди них было 58 мужчин и 165 женщин, средний возраст составил $36,5 \pm 1,74$ года с длительностью заболевания от 2 до 17 лет с диагнозами параноидная шизофрения и ШАР.

По дизайну исследование было открытым, сравнительным. Регистрация показателей проводилась до начала терапии (фон) и на 3, 6, 12 и 18-м месяцах лечения (I, II, III и IV этапах соответственно). В процессе исследования сформировано 5 групп (группирующий признак – монотерапия одним из изучаемых АА): I группа – терапия рисперидоном, II группа – оланзапином, III группа – клозапином, IV группа – кветиапином и V группа – амисульпридом.

Популяционное исследование включало одномоментное комплексное обследование больных шизофренией и ШАР, находившихся на динамическом амбулаторном наблюдении на территории 5 участков ПНД № 8 г. Москвы в 2003–2004 гг., обслуживающего районы Богородский, Гольяново, Преображенский, Метрогородок и Сокольники. Общая численность населения исследуемой территории составляла 294 350 человек. На момент обследования всего

Рис. 1. Частота встречаемости НЭД у мужчин и женщин в процессе длительной противорецидивной терапии АА



Примечание. * $P < 0,01$ – достоверность внутригрупповых различий между мужчинами и женщинами (критерий χ^2);

** $P < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий критерий χ^2 .

под диспансерным наблюдением состояло 1338 мужчин и 2347 женщин. Путем сплошного анализа амбулаторных карт в соответствии с указанными выше критериями для дальнейшего клинического изучения было отобрано 123 больных, из них 65 мужчин и 58 женщин в возрасте от 21 до 55 лет с длительно-стью заболевания от 3 до 16 лет, с верифицированными диагнозами по критериям МКБ-10: параноидная шизофрения (F 20.0), шизотипическое расстройство (F 21.0) и шизоаффективное расстройство (F 25.0), находившихся на монотерапии одним из изучаемых антипсихотиков, что составляло 3,3 % от всех больных, получающих терапию нейролептиками.

Вновь выявленные больные ретроспективно присоединялись к сформированным группам с целью увеличения их репрезентативности.

Частота формирования НЭД по результатам популяционного и клинко-эпидемиологического исследований составляет 56,4 и 61,8 % соответственно и не имеет достоверных различий.

Достоверно чаще ($p < 0,01$) НЭД формируются в процессе длительной терапии рисперидоном и оланзапином (69,3 и 73,8 % соответственно). При терапии клозапином, кветиапином и амисульпридом показатели частоты формирования НЭД практически не различаются (49,1, 51,4 и 57,7 % соответственно препаратам).

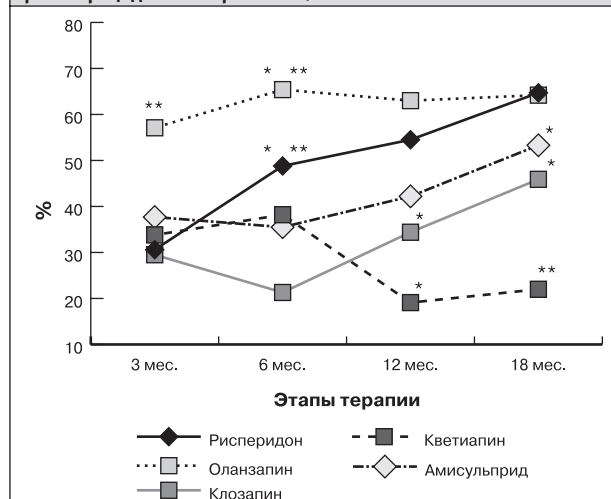
Анализ частоты встречаемости НЭД с учетом полового диморфизма внутри групп показывает, что у женщин они формируются достоверно ($p < 0,01$) чаще при терапии всеми исследуемыми препаратами, исключая кветиапин (рис. 1).

Формирование нейроэндокринных дисфункций у мужчин происходит практически с равной частотой при терапии рисперидоном, клозапином и кветиапином. При терапии оланзапином НЭД у мужчин формируются чаще (различия не достигают степени достоверности), а при терапии амисульпридом – достоверно ($p < 0,01$) реже по сравнению с пациентами, находящимися на терапии клозапином, рисперидоном и кветиапином. У женщин нейроэндокринные дисфункции формируются достоверно ($p < 0,01$) реже при терапии кветиапином (межгрупповые сравнения с учетом гендерного фактора).

Таким образом, по частоте развития НЭД (в сторону ее снижения) атипичные антипсихотики можно распределить следующим образом: оланзапин → рисперидон → амисульприд → кветиапин → клозапин.

Наши данные в определенной степени отличаются от литературных, так как большинство авторов придерживаются мнения, что при терапии кветиапином

Рис. 2. Сравнительная частота встречаемости формирования НЭД у больных шизофренией и ШАР на этапах длительной противорецидивной терапии АА, %



Примечание. * $P < 0,01$ – достоверность внутригрупповых различий на выделенных этапах терапии (критерий χ^2)*

** $P < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий на выделенных этапах терапии (критерий χ^2).

формирование нейроэндокринных дисфункций происходит значительно реже по сравнению с другими антипсихотиками новой генерации [7–10]. Это связано, в первую очередь, с тем фактом, что мы регистрировали все случаи НЭД у больных, включая изменения массы тела и ряд других симптомов НЭД, которые, по всей вероятности, не всегда учитываются при исследовании побочных эндокринных эффектов кветиапина. Вместе с тем, несмотря на то, что кветиапин обнаруживает достаточно высокую (сопоставимую с клозапином и амисульпридом) суммарную частоту формирования НЭД, обращает на себя внимание незначительная выраженность и представленность клинических проявлений НЭД, а также снижение доли пациентов с НЭД в процессе длительной терапии указанным антипсихотиком. Именно эти обстоятельства, а не суммарные показатели частоты НЭД, по нашему мнению, свидетельствуют о менее значимом эндокринотропном действии кветиапина по сравнению с остальными препаратами.

Данные об участии гендерного фактора в формировании НЭД дают основание считать, что риск их развития при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином и амисульпридом выше у женщин по сравнению с мужчинами, что совпадает с данными Grundez G. с соавт. (1999).

Результаты сравнительной оценки сроков формирования НЭД у пациентов шизофренией и ШАР по частоте встречаемости (доле пациентов с НЭД) на определенных этапах терапевтического процесса, т. е. на 3, 6, 12 и 18-м месяцах монотерапии, представлены на рис. 2.

Как видно из данных рис. 2, к третьему месяцу терапии наибольшее количество НЭД формируется при лечении оланзапином, причем эта тенденция сохраняется на всех этапах (стационарный вариант динамики НЭД), и в равной степени была характерна для мужчин и женщин, исключая период 6 месяцев терапии, когда частота развития НЭД у мужчин опережает таковую у женщин. Терапия рисперидоном сопровождается постепенным нарастанием доли НЭД от этапа к этапу, причем происходит этот процесс за счет их формирования в основном у женщин (прогредиентный вариант динамики формирования НЭД). Доля пациентов с НЭД при терапии клозапином и амисульпридом изменяется незначительно, однако в целом к 18 месяцам лечения она достоверно ($p < 0,01$) повышается, и

Таблица 1. Частота встречаемости различных симптомокомплексов у больных в процессе длительной противорецидивной терапии АА с учетом гендерного фактора, %

Синдромы	Рisperидон, n = 88		Оланзапин, n = 84		Клозапин, n = 61		Кветиапин, n = 68		Амисульприд, n = 45	
	Муж., n = 30	Жен., n = 58	Муж., n = 26	Жен., n = 58	Муж., n = 30	Жен., n = 31	Муж., n = 22	Жен., n = 46	Муж., n = 13	Жен., n = 32
Гиперпролактинемии	10	27,5**	3,84	3,44	0	0	9,94	2,17	7,69	53,1**
Метаболический	23,3**	10,3	50**	39,6	36,6	38,6	45,4**	28,2	7,69	6,25
Полиморфный, %*	16,6	41,3**	19,2	27,5**	0	19,3**	9,09	15,2**	7,69	12,5**

Примечание. *Рассчитан из количества пациентов каждого пола, принимающих данный препарат. **P < 0,01 – достоверность межгрупповых различий у мужчин и женщин (критерий χ^2).

если у больных при терапии клозапином этот процесс характерен для пациентов обоих полов, то при терапии амисульпридом – для женщин (смешанный вариант динамики формирования НЭД). Доля пациентов при терапии кветиапином достоверно ($p < 0,01$) снижается за счет уменьшения частоты формирования НЭД у женщин (регрессирующий вариант динамики формирования НЭД), что отличает этот препарат от остальных исследованных антипсихотиков.

Полученные данные свидетельствуют о том, что АА различаются между собой по частоте и динамике формирования НЭД в процессе длительной терапии у больных шизофренией и ШАР и гендерный фактор играет определенную роль в этих процессах.

СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЭД

Исходя из особенностей клинических проявлений нейроэндокринных дисфункций можно выделить 3 основных симптомокомплекса:

- 1) синдром гиперпролактинемии (ГП),
- 2) метаболический синдром (МС),
- 3) полиморфный синдром (ПС).

В клинической структуре синдрома ГП у женщин наблюдаются, в первую очередь, нарушения менструального цикла 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 менструации) и гиперменореи (обильные менструации). Характерными симптомами являются галакторея различной степени выраженности: от капельных выделений при надавливании на соски до струйного истечения секрета, сопровождающиеся в ряде случаев нагруданием 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 в крови, повышенная жажда и полиурия. Два последних симптома могут косвенным образом свидетельствовать о наличии гипергликемии.

В структуре ПС отмечаются мозаично представленные симптомы, характерные для первых двух синдромов.

Следует подчеркнуть, что помимо указанных нейроэндокринных дисфункций у больных в процессе длительной нейролептической терапии отмечаются в 13 % случаев сухость, шелушение и 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, которые, по мнению Белкина А.И. (1983) и Таллера М.Б. (1986), отражают состояние гипофункции щитовидной железы. Однако, на наш взгляд, выделение этих симптомов в отдельный синдром (синдром дистериоза), раз-

вивающийся в процессе терапии атипичными антипсихотиками, вряд ли является правомерным в связи с тем, что, с одной стороны, все вышеперечисленные симптомы существуют у больных довольно длительно, практически не изменяются и нерезко выражены. С другой стороны, они не подтверждаются параклиническими исследованиями и, вполне вероятно, являются характерными проявлениями нарушений общего обмена у больных шизофренией и ШАР [14, 15].

Терапия каждым из исследуемых препаратов имеет специфический спектр представленности выделенных нами синдромов. Достоверно чаще ($p < 0,01$) синдром ГП формируется в процессе терапии амисульпридом (39,9 % случаев) и рisperидоном (21,5 % случаев) по сравнению с остальными антипсихотиками. При терапии оланзапином и кветиапином частота развития синдрома ГП не превышает 4,4 %, а при терапии клозапином его проявления в чистом виде полностью отсутствуют. По частоте встречаемости ПС кветиапин, клозапин и амисульприд не различаются между собой (13,1, 9,9 и 11,1 % соответственно), тогда как при терапии рisperидоном (31,9 %) и оланзапином (24,9 %) полиморфный синдром встречается достоверно ($p < 0,01$) чаще, чем при терапии другими препаратами. Терапия оланзапином (42,7 %), клозапином (39,2 %) и кветиапином (33,8 %) характеризуется формированием преимущественно метаболических нарушений, что для терапии рisperидоном и амисульпридом менее характерно (14,7 и 6,6 % соответственно).

При анализе частоты встречаемости выделенных симптомокомплексов отдельно у мужчин и женщин выявляются следующие закономерности (см. табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, формирование синдрома ГП достоверно чаще ($p < 0,01$) происходит у женщин при терапии рisperидоном и амисульпридом. ПС также достоверно чаще ($p < 0,01$) наблюдается у женщин, причем при терапии всеми атипичными антипсихотиками. Метаболические нарушения не различаются по частоте встречаемости между пациентами обоих полов при терапии клозапином и амисульпридом, тогда как при терапии рisperидоном, оланзапином и кветиапином МС достоверно чаще ($p < 0,01$) формируется у пациентов-мужчин.

Как указывалось выше, структура выделенных синдромов характеризуется определенными клиническими проявлениями. В этой связи проведено сравнительное изучение частоты встречаемости отдельных клинических симптомов НЭД у больных в группах при терапии АА с учетом полового диморфизма (табл. 2, 3).

Как видно из данных табл. 2, 3, структура НЭД при длительной терапии изучаемыми препаратами отличалась между собой по представленности клинической симптоматики. При терапии рisperидоном у женщин такие клинические проявления, как нарушения менструального цикла, галакторея, нагрудание и болезненность молочных желез, снижение либидо, встречались достоверно ($p < 0,01$) чаще по сравнению с другими антипсихотиками и отмечались как в структуре синдрома ГП, так и в сочетании с метаболическими нарушениями в структуре ПС. Следует отметить, что по частоте формирования метаболических нарушений пациентки при терапии рisperидоном

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Таблица 2. Сравнительная частота клинических проявлений НЭД в процессе длительной терапии АА у женщин, %

Побочные эффекты	Рisperидон, n = 58	Оланзапин, n = 56	Клозапин, n = 31	Кветиапин, n = 46	Амисульприд, n = 32
Нарушение менструального цикла	60,3*	18,9	16,1	10,8	31,2*
Выделения из молочных желез	39,6*	5,17	0	2,17	31,2*
Снижение либидо	34,4*	6,89	3,22	2,17	3,12
Нагрубание молочных желез	17,2	8,62	6,45	4,34*	12,5
Повышение массы тела	58,6*	65,5*	61,2*	15,2	15,6
Фармакогенная прибавка веса тела	10,4	11,3*	9,39*	7,99	7,49
Повышение аппетита	37,6	53,4*	45,1*	23,9	15,6
Повышение сахара крови	6,89	3,44	3,22	2,17	0
Повышенная жажда	12,0	25,8	12,9	15,2	3,12
Повышенное мочеотделение	6,89	10,3	12,9	8,69	3,12
Тахикардия	12,0	12,0	12,9	23,9	0
Гирсутизм	8,62	1,72	9,67*	0	0

Примечание. *P < 0,01 – достоверность различий частот отдельных симптомов НЭД в выделенных группах (критерий χ^2).

Табл. 3. Сравнительная частота клинических проявлений НЭД в процессе длительной терапии АА у мужчин, %

Побочные эффекты	Рisperидон, n = 30	Оланзапин, n = 28	Клозапин, n = 30	Кветиапин, n = 22	Амисульприд, n = 13
Выделения из молочных желез	3,33	3,84	0	0	7,69
Снижение либидо	16,6*	19,2*	0	13,6	0
Гинекомастия	10	7,69	0	0	0
Повышение массы тела	40,0	80,8*	40,0	36,8	30,8
Фармакогенная прибавка веса тела	8,53	11,16*	7,55	5,95	4,67
Повышение аппетита	36,6	57,6*	23,3	45,4	0
Повышение сахара крови	6,66	3,84	6,66	0	7,69
Повышенная жажда	16,6	19,2	16,6	13,6	0
Повышенное мочеотделение	3,33	7,69	10,0*	4,54	0
Тахикардия	10,0	0	13,3	9,09	9,3*

Примечание. *P < 0,01 – достоверность различий частот отдельных симптомов НЭД в выделенных группах (критерий χ^2).

были сопоставимы с пациентками при терапии оланзапином и клозапином, хотя отличались меньшей интенсивностью прибавки веса тела. Сходство в полиморфизме представленности клинических проявлений НЭД обнаружено и у больных при терапии оланзапином. Несмотря на преобладание метаболических расстройств, довольно часто у пациенток обнаруживалась клиническая симптоматика синдрома ГП. При терапии клозапином и амисульпридом у больных женского пола преобладала клиническая симптоматика ведущего (для каждого препарата) синдрома: для клозапина – метаболического, а для амисульприда – синдрома ГП. Несмотря на тот факт, что терапия кветиапином у женщин характеризовалась достаточно высокой частотой формирования МС (33,8 % случаев), его структура была представлена, в основном, нарушениями пищевого поведения и повышенной жаждой, что отличало этот препарат от других исследуемых антипсихотиков.

Следует также подчеркнуть, что у мужчин клинические проявления синдрома ГП встречались редко (в среднем в 10,3 % случаев), а структура МС в целом не имела различий с больными женского пола. Таким образом, было показано, что спектр клинических проявлений НЭД у женщин был более широким по сравнению с мужчинами за счет большей представленности симптомов, входящих в структуру синдрома ГП.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ НЭД С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

После установления частоты встречаемости НЭД проведено исследование взаимосвязи между отдельными клиническими проявлениями, входящими в их структуру (нарушения менструального цикла, снижение либидо, галакторея, нагрубание и болезненность молочных желез, повышенная жажда, полиурия, избыточная масса тела), и рядом других клинических факторов (нозологический диагноз, препарат, доза препарата, длительность заболевания, наследственная отягощенность по метаболическим нарушениям, нейроэндокринные дисфункции в анамнезе, терапия в

анамнезе) – для выявления влияний факторов на формирование клинических проявлений НЭД у больных.

Исследование влияния изучаемых факторов на клинические показатели НЭД у больных на разных этапах терапии проведено с использованием тестов MANOVA (дисперсионного анализа и множественной регрессии), непараметрического теста шВ и непараметрических тестов (Краскела–Уоллиса и медианного), являющихся аналогами дисперсионного анализа [16]. Совпадение значимости по 3 указанным тестам принимается как подтверждение значимости его влияния. Наиболее интересные данные получены в отношении влияния изученных факторов на вес тела больных.

Влияние фактора «препарат» на вес тела больных подтверждает только множественный регрессионный анализ, что связано, очевидно, со значительной дисперсией признака во всех группах препаратов. Он подтверждает достоверные различия между группами пациентов с разным типом терапии по указанному признаку на самом высоком уровне значимости ($F = 4,946$; $p = 0,001$). Кроме того, фактор «препарат» влияет на динамику изменения веса у пациентов. Так, вес пациентов при терапии кветиапином и амисульпридом практически не меняется за весь период терапии, тогда как максимальные изменения (увеличение веса) характерны для пациентов, находившихся на терапии оланзапином и клозапином. Рисперидон занимает промежуточное положение.

Фактор «длительность заболевания» самостоятельно не оказывает влияния на вес тела пациентов ($F = 1,51$; $p = 0,067$), тогда как совместное действие с фактором «препарат» выявляет значимость этого фактора, что подтверждено дисперсионным анализом ($F = 1,78$; $p = 0,018$). Действие фактора «длительность заболевания» влияет как на средний вес, так и на динамику изменения веса в ходе терапии, а также зависит от препарата. Так, больные с разной длительностью заболевания, принимающие рисперидон, имеют разное по интенсивности нарастание веса на каждом этапе терапии. Таким образом, средний вес больных растет прямо пропорционально длительности заболевания. Максимальные средние показатели веса, а так-

Рис. 3. Факторы, влияющие на формирование НЭД у больных при длительной терапии АА (по данным дисперсионного и корреляционного анализов)



же прибавка веса отмечены у болеющих самое длительное время. У больных при терапии оланзапином и клозапином наблюдается сходная динамика изменения веса в процессе терапии, но отличающаяся от рисперидона. При этом вес больных с разной длительностью заболевания на одинаковых этапах терапии не меняется или даже снижается обратно пропорционально длительности заболевания (давно болеющие весят меньше на поздних этапах терапии, и у больных с длительностью заболевания более 5 лет отмечается менее значимая прибавка веса). Все пациенты с одинаковой длительностью заболевания при терапии кветиапином и амисульпридом обладают практически постоянным весом на разных этапах терапии.

Средние показатели веса тела у больных при терапии кветиапином и амисульпридом прямо пропорциональны длительности заболевания. Иначе говоря, у больных с длительностью заболевания более 5 лет обнаруживаются более высокие показатели веса тела по сравнению с пациентами с меньшей длительностью заболевания. На наш взгляд, это не связано с влиянием фактора «длительность заболевания», а скорее всего объясняется тем, что больным, уже имеющим избыточный вес, назначаются препараты, в спектре побочных эффектов которых метаболические нарушения отмечаются реже по сравнению с оланзапином, клозапином и рисперидоном.

Фактор «терапия в анамнезе» реализует свое влияние только в сочетании с фактором «препарат», так как самостоятельного действия этот фактор не оказывает ($F = 0,49$; $p = 0,09$). Влияние факторов «терапия в анамнезе» и «препарат» подтверждено дисперсионным анализом ($F = 1,62$; $p = 0,041$). У больных при терапии рисперидоном происходит равное по интенсивности повышение веса тела на всех этапах терапии, независимо от наличия или отсутствия предыдущей терапии. Однако при этом прирост веса тела у больных на каждом этапе лечения зависит от наличия или отсутствия терапии в анамнезе. Другими словами, максимальные значения прироста веса тела обнаруживаются при «смешанном» характере предыдущей терапии (полипрагмазии) и, наоборот, минимальные значения прироста веса обнаруживаются у больных с отсутствием терапии в анамнезе.

У больных при терапии оланзапином и клозапином влияние фактора «терапия в анамнезе» проявляется в том, что при наличии смешанной терапии в анамнезе после 6 месяцев лечения указанными препаратами прибавка веса снижается, тогда как у больных с отсутствием предшествующей терапии отмечается наиболее значимая прибавка веса.

При терапии кветиапином и амисульпридом у больных с одинаковыми значениями фактора «терапия в анамнезе» вес на разных этапах не меняется, однако прибавка веса, как и в случае рисперидона, прямо про-

порциональна наличию в анамнезе смешанной терапии, т. е. на каждом этапе у больных с предшествующей полипрагмазией наблюдается более выраженная прибавка веса.

Обобщенные данные статистического анализа в отношении других клинических признаков НЭД в обобщенном виде представлены на рис. 3.

Следует обратить внимание на то, что в формировании клинических проявлений НЭД у больных в процессе длительной терапии атипичными антипсихотиками принимает участие ряд факторов, к которым относятся фармакогенный (препарат и его доза), гендерный, диагностический, длительность заболевания, наличие НЭД в анамнезе, а также терапия в анамнезе (рис. 3). Следует также подчеркнуть, что основными факторами, влияющими на развитие отдельных проявлений НЭД, являются фармакогенный и гендерный. Все остальные факторы реализуют свое влияние главным образом только в сочетании с основным.

Таким образом, структурно-динамические характеристики НЭД у больных шизофренией и ШАР при длительной противорецидивной терапии АА, а также их частота и сроки формирования имеют как сходство, так и ряд принципиальных различий.

В целом НЭД достоверно чаще ($p < 0,01$) формируются при терапии рисперидоном и оланзапином по сравнению с клозапином, кветиапином и амисульпридом, при применении которых частоты развития нейроэндокринных дисфункций практически не различаются. НЭД достоверно ($p < 0,01$) чаще формируются у лиц женского пола при терапии всеми препаратами, исключая кветиапин. Кроме того, антипсихотики различаются между собой по частоте формирования НЭД на разных этапах терапевтического процесса (вариантам динамики развития НЭД). Определенное сходство в частоте формирования НЭД к 18 месяцам терапии, т. е. фактическую «эквивалентность», обнаруживают рисперидон, оланзапин, клозапин и амисульприд, несмотря на то, что варианты динамики при терапии данными препаратами имеют различия. В отличие от указанных препаратов частота развития НЭД при терапии кветиапином имеет регрессирующую динамику, и к 1,5 годам терапии доля пациентов с НЭД достоверно ($p < 0,015$) ниже по сравнению с остальными антипсихотиками. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы [17, 18].

Различия между антипсихотиками отмечаются также и по представленности выделенных синдромов. Определенное сходство в формировании синдрома ГП обнаруживают рисперидон и амисульприд; МС – оланзапин, клозапин и кветиапин и ПС – рисперидон и оланзапин.

Помимо этого, спектр клинических проявлений нейроэндокринных дисфункций у женщин более широкий по сравнению с мужчинами. Проведенный анализ взаимосвязей НЭД с клиническими факторами подтверждает, что фармакогенный фактор наравне с гендерным является основным, что и определяет формирование эндокринных побочных эффектов у больных, которые характерны для терапии каждым из антипсихотиков.

Литература

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. 312 с.
2. Крылов В.И. Метаболические эффекты атипичных нейролептиков // Российский психиатрический журнал. 2004. № 3.
3. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002.
4. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M., Chandler L., Capper L., Capper J.C., In-fant M., Weiden P. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. 1999. № 156 (11). P. 1686–96.
5. 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 repro-

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

ductive 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, № 2 (Mar-Apr). P. 125-147.

6. Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // Schizophr. Res. 1999. Vol. 35 (Suppl.). P. 75-86.

7. Brecher M., Rak I.W., Westhead E.K. The long-term effect of quetiapine («Sero-quel») monotherapy on weight in patients with schizophrenia // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2000. Vol. 4. P. 287-292.

8. Cassey D. Side effect profiles of new antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58, Suppl. 10. P. 55-62.

9. Fric 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. 97-101.

10. Hippus H., Achtnhell M., Muller-Spahr F. Neuroendocrinological and Biochemical Effects of Chronic Neuroleptic Treatment // Chronic Treatments in Neuropsychiatry. New York., 1985. P. 9-24.

11. Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender // Biol. Psychiatry. 1999. 45 (1). P. 89-97.

12. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний. Кишинёв, 1983.

13. Таллер М.Б. Психофармакотерапия и морфофункциональная предрасположенность в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией / Дисс. на соискание степени канд. мед. наук. М., 1986. 168 с.

14. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина, 1965. 320 с.

15. Полищук И.А. Эндокринологические вопросы психиатрии // Труды государственного научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева. Л., 1963.

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика». М., 2002.

17. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can. J. Psychiatry. 2006. Jul; 51 (8). P. 480-491.

18. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia / Medical Illness and Schizophrenia (ed. by Meyer J.M. and Nasrallah H.A.) // Amer. Psychiatr. Publ. Washington, London. 2003. P. 215-232.