

Роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости антипсихотической терапии у больных с расстройствами шизофренического спектра (эндокринологические аспекты)

Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Царенко М.А.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России

РЕЗЮМЕ: В представленной статье обсуждается роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости психофармакотерапии у больных с расстройствами шизофренического спектра. Приведена феноменология определений, характеризующих разграничение мужского и женского пола. Рассмотрены данные о биологических основах гендерных различий, частоте встречаемости и клинических особенностях нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у больных с расстройствами шизофренического спектра при терапии антипсихотиками первого и второго поколений. Показано, что более уязвимыми для формирования ряда НЭД являются больные женского пола. Подчеркивается, что проблема переносимости в настоящее время более актуальна и значима по сравнению с вопросами эффективности антипсихотиков, поскольку именно непереносимость или плохая переносимость служат одними из наиболее частых причин несоблюдения режима терапии, вплоть до полного отказа от нее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройства шизофренического спектра, гендерный фактор, антипсихотическая терапия, нейроэндокринные дисфункции.

КОНТАКТ: gorobetsln@mail.ru

На основании экспериментальных, биологических и эпидемиологических исследований были выделены две группы факторов, влияющих на эффективность и переносимость антипсихотических препаратов у психически больных. К первой и, по мнению ряда авторов, основной группе относятся факторы, связанные с применяемым антипсихотиком: особенности фармакодинамики (спектр рецепторной предпочтительности); широта терапевтического действия (диапазон между терапевтической и токсической дозами); фармакодинамические показатели; дозозависимость побочных эффектов (ПЭ); полипрагмазия; наличие ПЭ при предшествующей терапии и т. д. Ко

второй, не менее важной группе принадлежат факторы, относящиеся к пациенту: возрастные, гендерные, метаболические, элиминационные, энзимные, аллергические, иммунологические, морфофункциональные (включая антропометрические), коморбидные соматические заболевания, информационный и др. [1, 4, 8, 9, 10, 11, 20, 45, 56, 63, 68].

В последние годы в связи с изменившейся парадигмой терапевтических подходов в психиатрии все большее внимание уделяется именно второй группе факторов, в частности, гендерному фактору, в определенной степени влияющему на эффективность и переносимость антипсихотиков.



Рисунок 1. Феноменология определений, относящихся к разграничению «мужской» и «женской»

Феноменология определений, относящихся к разграничению между мужским и женским полом, достаточно многообразна (рис. 1). В большинстве научных источников термин «гендер» используется не только для разграничения по половому признаку на основе социальной роли, предложенному Д. Мани, а в более широком смысле, подразумевая и биологическую составляющую [6].

Несмотря на безусловную значимость гендерного фактора в проблеме подбора психофармакотерапии с целью достижения оптимальной эффективности и минимизации развития побочных эффектов, эта область изучена недостаточно, о чем свидетельствует непоследовательность и противоречивость результатов, полученных к настоящему времени в соответствующих исследованиях.

Анализ обзора литературы базы данных PubMed с 1990 г. с помощью поисковых терминов «гендер», «антипсихотики», «шизофрения», «фармакокинетика», «фармакодинамика», «фармакогеномика», а также публикаций из списков литературы к оригинальным статьям, касающихся специфичности по полу в отношении эффективности и побочных эффектов антипсихотиков, позволил обнаружить более 200 работ, в которых обсуждаются различные аспекты указанной проблемы. В большинстве исследований пол ассоциируется с такими факторами, как возраст, начало заболевания, генетика и др. [28, 31, 40, 61, 69]. В ряде публикаций приводятся данные о роли гендерного фактора в формировании таких нейроэндокринных дисфункций (НЭД), как прибавка массы тела, метаболический синдром, нейролептическая гиперпролактинемия (НГП), репродуктивные дисфункции, и подчеркивается, что женщины отличаются от мужчин не только по распространенности, но и по проявлению клинических симптомов, связанных с побочными эффектами антипсихотиков [3, 13, 15].

Роль гендерного фактора в реагировании на антипсихотическую терапию больных шизофренией не

вызывает сомнений. Однако принято считать, что как «полоспецифичная» эффективность, так и гендерные различия в эндокринных побочных эффектах проявляются только в сочетании с другими факторами (рис. 2) и имеют общие этиопатогенетические основы, не в последнюю очередь связанные с особенностями функционирования эндокринной системы у мужчин и женщин [3, 21, 57, 65].

Например, рассматривая гендерные различия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, следует указать на большую уязвимость этой сферы у женщин (например, больший риск развития НГП). Такие нейроэндокринные аномалии у пациентов с шизофренией, как хроническая гиперпролактинемия (ГП), потенциально могут быть минимизированы с помощью ряда антипсихотиков второго поколения (АВП), удерживающих в оптимальных пределах уровень пролактина (ПРЛ). Melkersson K. с соавт. [46] при исследовании влияния антипсихотиков на секрецию ПРЛ, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста – 1, концентрацию инсулина и глюкозы показали, что женщинам требовались более низкие терапевтические дозы антипсихотиков, однако уровень ПРЛ при этом был таким же, как и у мужчин, получавших более высокие дозы препаратов. Авторы считают, что различия в чувствительности к антипсихотикам, связанные с полом, обусловлены гендерными различиями в гипоталамо-гипофизарной регуляции выработки ПРЛ. В исследовании Szymanski S., Lieberman J.A., Alvir J.M. с соавт. [66] были обнаружены высокие уровни ПРЛ у страдающих психозами женщин, что, в отличие от мужчин, коррелировало у них с лучшей эффективностью и переносимостью терапии.

С одной стороны, согласно данным многочисленных авторов [3, 32, 41, 47, 50, 60, 64, 66], в популяции в целом уровень ПРЛ в крови не имеет значимых гендерных различий, но в ответ на терапию антипсихотиками женщины обнаруживают более выраженное

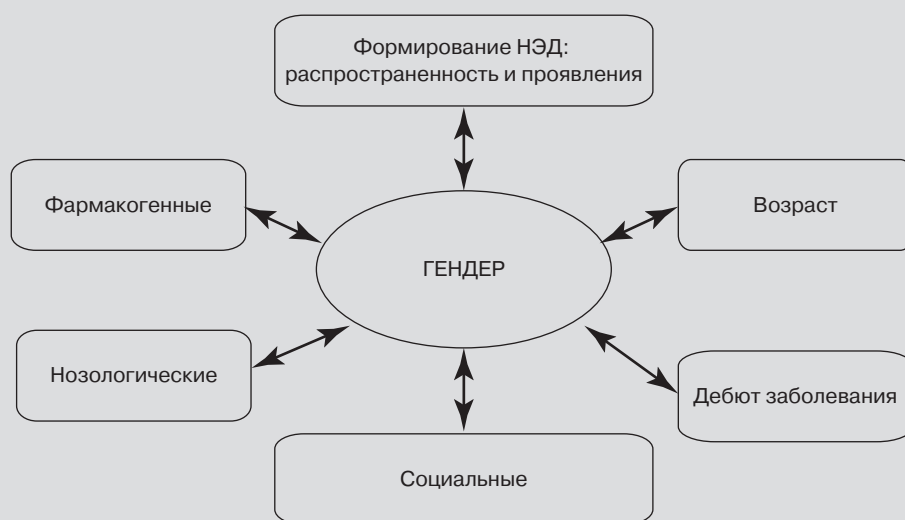


Рисунок 2. «Полоспецифичная» эффективность и переносимость: основные факторы

повышение его уровней, чем мужчины. Поскольку выработка ПРЛ подавляется дофамином, особенно выраженное повышение гормона у женщин предполагает бóльшую чувствительность к блокаде дофаминовых рецепторов антипсихотиками, что, возможно, связано с антидофаминергическим эффектом эстрогена. Эти данные подтверждены исследованием Buckman M.T., Peake G.T. [19], в котором обнаружено повышение уровня ПРЛ в ответ на введение перфеназина в группе психически здоровых женщин, получавших экзогенный эстроген.

С другой стороны, сторонники «эстрогенпротективной» теории патогенеза шизофрении считают, что эстрогены обладают своеобразным антипсихотическим эффектом и могут оказывать протективное действие на больных шизофренией женщин [14, 21, 22, 25, 26, 36, 42, 43, 58, 62]. Свою точку зрения авторы аргументируют тем, что женщины в репродуктивном периоде отличаются большей восприимчивостью к терапии антипсихотиками и нуждаются в меньших дозах этих препаратов для достижения симптоматической ремиссии, чем мужчины или женщины после наступления менопаузы. Исследователи полагают, что эстрогены действуют как естественные антипсихотики, блокируя или ослабляя восприимчивость дофаминовых рецепторов или подавляя синтез дофамина [7, 25, 43, 48].

Помимо собственно антипсихотического эффекта эстрогенов авторы указывают на еще один из возможных механизмов их действия, связанного с активацией микросомального метаболизма антипсихотиков в печени, что приводит к более выраженному эффекту антипсихотических препаратов. В исследовании Kulkarni J., Gavriliadis E., Hayes E. с соавт. [42] было показано, что добавление эстрадиола к антипсихотической терапии приводило к более выраженному улучшению показателей шкалы PANSS. Однако использование эстрогенов в качестве адъювантов к антипсихотической терапии ограничивается побочными эффектами, способствующими развитию рака груди и мочеполовой системы у женщин и феминизации у мужчин. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, по мнению Seeman M.V. и Lang M. [62], предположительно может избежать развития такого побочного действия эстрогенов.

Различия в ответной реакции на антипсихотики, клиническое течение и исход шизофрении могут иметь отношения и к гендерно-специфичным особенностям строения и функционирования головного мозга. Например, после начала приема АВП может наблюдаться зависящее от пола изменение объема хвостатого ядра стриатума. Прием этих препаратов, по мнению отдельных авторов, ассоциировался с повышением объема этого образования через некоторое время после начала лечения у мужчин и его снижением у женщин [35]. Напротив, в исследовании Parellada E., Lomena F., Catafau A.M. с соавт. [51] было обнаружено отсутствие половых различий в отношении дофаминовых D₂-связанных рецепторов у не по-

лучавших ранее психофармакотерапию (drug-naïve) больных шизофренией, что противоречило предыдущим сообщениям о левой латеральной стриарной асимметрии у пациентов-мужчин.

Таким образом, данные о половых различиях морфологии мозга у больных шизофренией противоречивы, но имеются сведения о том, что гендерные различия определенных областей мозга характерны как для нормы, так и для патологии. Это позволяет предположить, что одни и те же факторы являются важными как обуславливающие половые различия и при нормальных процессах нейrogenеза, и у больных с психическими расстройствами [12, 43, 45]. По мнению Salem J.E., Kring A.M. [58], в понимании гендерных различий при шизофрении могут иметь значение рассмотрение и дальнейшие исследования гипотезы о том, что мужчины более склонны к предположительно плохо прогнозируемому нейrogenетическому подтипу шизофрении, а женщины – к генетически «хорошему» прогнозу и «аффективному подтипу шизофрении», генетически имеющему отношение к аффективным расстройствам.

К настоящему времени не сформулировано конкретных рекомендаций или схем терапии, предполагающих роль гендерных различий как основного фактора в выборе того или иного антипсихотика, которая подходила бы для всех терапевтических модальностей (антипсихотик, доза, длительность приема и др.), несмотря на широкое обсуждение данной проблемы [28].

В 90-х годах XX столетия женщины как часть популяции в целом были непропорционально больше, чем мужчины, представлены при проведении клинических исследований антипсихотических препаратов. В то же время сведений, дающих значимую оценку возможных гендерных отличий в эффективности и развитии побочных эффектов, было представлено относительно мало [13].

Гендерные различия в реакции на антипсихотики как животных, так и людей были достаточно хорошо изучены при терапии антипсихотиками первого поколения (АПП). В целом эти исследования показали, что степени выраженности положительного реагирования на препараты у самок и улучшения симптоматики у женщин были выше [61], хотя уровень выраженности экстрапирамидной симптоматики также был более высоким [62, 66]. По данным ряда авторов [15, 22, 30, 36, 60, 66], пациентки с шизофренией в молодом возрасте нуждаются в меньших дозах АПП, чем мужчины. Авторы считают, что это может быть объяснено либо меньшей (до 40-летнего возраста) в среднем массой тела у женщин, либо тем, что после наступления менопаузы женщины чаще нуждаются в получении даже более высоких доз антипсихотиков, чем мужчины. В исследовании амбулаторных пациентов, страдающих шизофренией [15], обнаружено, что средние поддерживающие дозы хлорпромазина (302 мг) для женщин были эквивалентны 431 мг у мужчин. В работе Salokangas R.K. [39] было показано, что только жен-

щины среднего возраста нуждаются в более низких дозах антипсихотиков, чем мужчины в целом, а также женщины после менопаузы, получавшие ранее непропорционально высокие дозы препаратов. Исследования других авторов [16, 40, 47, 56, 67] показали более быструю и выраженную степень улучшения состояния женщин в ответ на терапию АПП, чем мужчин как при первом психотическом эпизоде (ППЭ), так и при хронической шизофрении. Так, после 20 недель антипсихотической терапии 87 % женщин отмечали полную симптоматическую ремиссию в отличие от всего лишь 55 % мужчин. Кроме того, женщин, достигших ремиссии после 45 недель терапии, оказалось 95,4 %, тогда как мужчин в ремиссии даже после 56 недель лечения было 70,7 %. В исследовании Вильянова В.Б. [2] показано, что эффективность АПП за прошедшие 30 лет значительно ($p < 0,01$) снизилась у мужчин. Автор отмечает усиление влияния гендерного фактора как одного из признаков патоморфоза шизофрении, которое может быть нивелировано за счет применения АВП.

В ряде других работ [45, 53] было выявлено отсутствие влияния дозировок АПП на формирование НГП у женщин и отсутствие гендерных различий в выборе дозы и реагировании на терапию с учетом возраста начала заболевания. Однако при рассмотрении всех этих вариантов остается неясным, можно ли применять результаты таких исследований к общей популяции больных шизофренией (как мужчин, так и женщин). Относительное замедление по мере старения мозгового кровотока [30], медленное снижение D_2 -рецепторной активности с возрастом [54, 69] и уменьшение уровней эстрогенов после менопаузы может служить объяснением тому, что женщины в позднем возрасте нуждаются в повышенных дозах антипсихотиков. Исследователи считают, что в отношении как остроты реакции, так и личностной и социальной сохранности женщины с шизофренией после 40 лет нуждаются в меньших дозах антипсихотиков, чем мужчины, хотя в более старшем возрасте эти преимущества женщин могут исчезать [36, 61].

В последние годы появились исследования, касающиеся гендерных различий при использовании АВП. В ряде работ рассматривалась эффективность этой группы препаратов у мужчин по сравнению с женщинами, но преимущества по полу здесь были менее значимыми, чем при аналогичном исследовании свойств представителей АПП. Так, в одних исследованиях [52, 56] не было обнаружено гендерных различий в эффективности терапии клозапином. Напротив, в других работах [44, 66] представлены данные о том, что женский пол является предиктором более слабой степени реагирования на лечение. В исследовании Haring C., Meise U., Humpel C. с соавт. [33] обнаружено, что содержание клозапина в плазме у мужчин составляет только 69,3 % уровня, отмеченного у женщин. Как и АПП, клозапин значительно не повышает уровни ПРЛ в плазме, хотя и может кратковременно повышать уровень этого гормона

[37, 38]. Большее подавление секреции ПРЛ в ответ на окситоциновую пробу Абурела (challenge test) во время лечения клозапином коррелирует с лучшим клиническим реагированием на прием препарата [23]. В исследовании Goldstein J.M., Cohen L.S., Horton N.J. с соавт. [27] было показано, что принимающие оланзапин женщины отмечают значимо лучшее реагирование на терапию вне зависимости от длительности лечения и срока протекания заболевания.

В обзоре Aichhorn W. с соавт. [13] приводятся данные по исследованию гендерных фармакокинетических различий и нежелательных эффектов при применении шести АВП – арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipразидон. Связанные с полом различия продемонстрированы в фармакокинезе cytochrome P450 (CYP) с наиболее высокой активностью у женщин для CYP3A4 и CYP2D6. Даже если и существуют фармакокинетические различия между мужчинами и женщинами, более высокое содержание в плазме у женщин обнаружено только в отношении оланзапина и клозапина.

Подчеркнем, что многие исследования подтверждают влияние гендерного фактора не столько на эффективность терапии, сколько на переносимость, а именно на профиль побочных эффектов антипсихотиков. В настоящее время ведется активное изучение широкого спектра нейроэндокринных и метаболических нарушений при терапии АВП. В ходе таких исследований было показано влияние фактора пола на частоту развития тех или иных НЭД.

Так, результаты исследований, проведенных в отделе психиатрической эндокринологии Московского НИИ психиатрии в 2002–2007 гг., показали, что частота формирования НЭД при длительной (18 месяцев) монотерапии АВП (оланзапин, рисперидон, клозапин, кветиапин, амисульприд) у женщин значительно ($p < 0,01$) превышает таковую у мужчин (43,6 и 18,2 % соответственно). Анализ частоты встречаемости НЭД при монотерапии отдельным препаратом показал, что у женщин НЭД формируются достоверно ($p < 0,01$) чаще при терапии всеми указанными препаратами, исключая кветиапин. Формирование НЭД 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 значимости), а при терапии амисульпридом – значительно ($p < 0,01$) реже по сравнению с пациентами, находящимися на терапии клозапином, рисперидоном и кветиапином. У женщин НЭД формируются значительно ($p < 0,01$) реже при терапии кветиапином (межгрупповые сравнения с учетом гендерного фактора). Кроме того, спектр клинических проявлений НЭД у женщин более широкий по сравнению с пациентами мужского пола [3, 4].

К настоящему времени установлено, что НГП представляет собой частое и стойкое нарушение, в 48–93 % встречающееся у женщин репродуктивного возраста и в 42–47 % случаев – у мужчин [5]. В процессе лечения антипсихотиками уровень ПРЛ

может повышаться более чем в 10 раз по сравнению с нормой. Отмечено, что 48–93 % женщин обнаруживают НМЦ с сопутствующей галактореей или без нее и снижение либидо. У мужчин повышение ПРЛ ассоциируется с ослаблением либидо, импотенцией и стерильностью. Данные о связи этих клинических проявлений с уровнем ПРЛ, а также о влиянии гендерных факторов на сексуальные дисфункции пока остаются противоречивыми.

В исследовании Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. [39] было показано, что рисперидон вызывает дозозависимое повышение уровня ПРЛ у обоих полов, но связанные с ГП побочные эффекты не коррелировали с показателями этого гормона. Среди принимавших рисперидон пациентов у 10 % женщин проявлялась аменорея и галакторея вне зависимости от дозировки препарата, в то время как у мужчин эректильная и эякуляторная дисфункции отмечались при назначении высоких доз.

По данным Горобец Л.Н. [3], НМЦ и снижение либидо значимо ($p < 0,01$) чаще формируются у женщин, больных параноидной шизофренией с непрерывным и эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом при длительной терапии независимо от применяемого препарата. При купирующей антипсихотической терапии у женщин НМЦ формируются значимо ($p < 0,01$) чаще при терапии рисперидоном и амисульпридом (65,2 и 61 % соответственно). Статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение частоты встречаемости и выраженности снижения либидо обнаруживают женщины при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином и галоперидолом (56,2, 56, 52 и 72 % соответственно), а галактореи – при терапии рисперидоном, амисульпридом, галоперидолом и оланзапином (69,6, 57,4, 72 и 46,5 % соответственно). Напротив, у мужчин купирующая антипсихотическая терапия не оказывает заметного влияния как на сексуальные функции, так и на развитие галактореи. Более выраженный пролактогенный эффект у женщин по сравнению с мужчинами при терапии галоперидолом, рисперидоном, клозапином был показан также в исследовании David S.R., Taylor C.C., Kinon B.J. с соавт. [24]. Напротив, Basson B.R. с соавт. [17] считают, что мужчины при приеме антипсихотиков в большей степени подвержены нейроэндокринным нарушениям, в частности, ГП и сексуальным дисфункциям. Сходные результаты были получены в исследовании Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. [39].

Большинство рассмотренных исследований демонстрируют, что клозапин и оланзапин ассоциируются с большей прибавкой массы тела, чем другие АВП, и такие выраженные побочные эффекты, как метаболический синдром, включающий в себя «внутреннее ожирение» (increased visceral adiposity), гипергликемию, гипертензию и дислипидемию, вызванные АВП, наиболее часто наблюдаются у женщин. В ряде работ [3, 18] было показано, что пол, начальная масса тела и длительность лечения являются факторами, влияющими на повышение ИМТ. Риск

прибавки массы тела при этом выше у женщин, чем у мужчин, а также у пациентов с изначально низким весом, а наиболее высоким этот риск бывает у тех, кто получал терапию менее года, чем у лечившихся дольше этого срока. Более высокий риск повышения ИМТ у женщин по сравнению с мужчинами также отмечался при терапии рисперидоном [24]. Таким образом, в большинстве исследований подтверждается большая уязвимость женщин к повышению ИМТ при приеме АВП, чем мужчин.

Однако в исследовании Basson B.R., Kinon B.J., Taylor C.C. с соавт. [17] были получены противоположные результаты. Проводилось сравнение оланзапина с галоперидолом и оланзапина с рисперидоном в двух контролируемых двойных слепых исследованиях. Авторы пришли к выводу, что пол оказывает значимое влияние на прибавку массы тела, но только в тех случаях, когда пациенты принимают оланзапин, и она при этом значимо выше у мужчин, чем у женщин. Интересно, что пациенты, получавшие наиболее высокие дозы, прибавляли в весе не больше, чем получавшие низкие дозировки препарата.

Гораздо меньше информации имеется относительно гендерных различий в формировании дистиреоза у психически больных. Так, по данным Reiser L.W. (1984) [55], явления дистиреоза на фоне проведения терапии антипсихотиками 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 она возникает после манифестации шизофренического процесса. В работе Горобец Л.Н. [3] показано, что АВП влияют на функциональное состояние ГГТ-оси как на центральном (гипоталамус – гипофиз), так и на периферическом (гипофиз – щитовидная железа) уровнях, при этом TRH-тест выявил сохранность секреторного резерва гипофиза у женщин при терапии оланзапином и галоперидолом и подавление секреторной функции гипофиза при терапии клозапином (в 75 % случаев) и кветиапином (в 33,3 % случаев).

Заключение

Приведенные данные о роли гендерного фактора в эффективности и переносимости антипсихотических препаратов свидетельствуют о необходимости учета этих параметров при проведении антипсихотической терапии. Проблема переносимости в настоящее время более актуальна и значима по сравнению с проблемой эффективности антипсихотиков, поскольку именно непереносимость или плохая переносимость являются одной из наиболее частых причин несоблюдения режима терапии вплоть до полного отказа от нее. Все это, безусловно, требует дальнейших всесторонних исследований указанной проблемы с целью уточнения участия гендерного фактора в патофизиологических механизмах шизофрении и разработке клинических, диагностических и терапевтических показаний к назначению антипси-

хотической терапии с учетом указанных параметров. Перспективным направлением для будущих исследований представляется создание обширной базы данных по гендерноспецифичным различиям в фармакокинетике и фармакодинамике. Дальнейшие

исследования в этой области помогут систематизировать информацию с целью разработки терапевтических рекомендаций и алгоритмов для повышения качества лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Список литературы

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 17–20.
2. Вильянов В.Б. Гендерный фактор и эффективность современных антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2004. – № 2. – С. 18–20.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 312 с.
4. Горобец Л.Н. Эндокринологические аспекты проблемы переносимости нейролептической терапии у больных шизофренией (возрастные и гендерные факторы) // Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б.Ганнушкина. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.
5. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии // Рациональная психофармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: Литера, 2014. – С. 802–823.
6. Ильин Е.П. Пол и гендер. – Питер. – 2010. – 1250 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.litres.ru/evgeniy-ilin/pol-i-gender/> (дата обращения: 14.09.2015).
7. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении Руководство для врачей / Ред. Мосолов С.Н. Лондон, 2004.
8. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича. Сост. в Моск. НИИ психиатрии Минздрава России: приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 1999. – 224 с.
9. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 12–13. – С. 45–49.
10. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012.
11. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России (Издание 2-е, исправленное и переработанное) / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
12. Abel K.M., Drake R., Goldstein J.M. Sex differences in schizophrenia // Int Rev Psychiatry. – 2010. – Vol. 22, No 5. – P. 417–428.
13. Aichhorn W., Gasser M., Weiss E.M. et al. Gender Differences in Pharmacokinetics and Side Effects of Second Generation Antipsychotic Drugs // Current Neuropharmacology. – 2005. – Vol. 3. – P. 73–85.
14. Al-Issa I. Sex differences in the aetiology of schizophrenia // International Review of Applied Psychology. – 1985. – Vol. 34. – P. 315–333.
15. Andia A.M., Zisook S., Heaton R.K. et al. Gender differences in schizophrenia // J Nerv Ment Dis. – 1995. – Vol. 183. – P. 522–528.
16. Angermeyer M.C., Kuhn L., Goldstein J.M. Gender and the course of schizophrenia: Differences in treated outcomes // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16 (2). – P. 293–304.
17. Basson B.R., Kinon B.J., Taylor C.C. et al. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone // Journal of Clinical Psychiatry. – 2001. – Vol. 62. – P. 231–238.
18. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study // Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 62. – P. 77–88.
19. Buckman M.T., Peake G.T. Estrogen potentiation of phenothiazine-induced prolactin secretion in man // J Clin Endocrinol. Metabol. – 1973. – Vol. 37 (6). – P. 977–980.
20. Cadenhead K.S. Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population // Psychiatry Res. – 2011. – Jul. 30. – Vol. 188 (2). – P. 208–216.
21. Castle D.J., Abel K., Takei N. et al. Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? // Schizophrenia Bulletin. – 1995. – Vol. 21. – P. 1–12.
22. Chouinard G., Annable L., Steinberg S. A controlled clinical trial of fluspirilene, a long-acting injectable neuroleptic, in schizophrenic patients with acute exacerbation // J Clin Psychopharmacol. – 1986. – Vol. 6 (1). – P. 21–26.
23. Curtis V.A., Wright P., Reveley A. et al. Effect of clozapine on d-fenfluramine-evoked neuroendocrine responses in schizophrenia and its relationship to clinical improvement // Br J Psychiatry. – 1995. – Vol. 166 (5). – P. 642–646.
24. David S.R., Taylor C.C., Kinon B. J. et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // Clinical Therapeutics. – 2000. – Vol. 22. – P. 1085–1096.
25. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G. et al. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization // American Journal of Psychiatry. – 1991. – Vol. 148. – P. 1474–1485.
26. D'Mello D.A., McNeil J.A. Sex differences in bipolar affective disorder: neuroleptic dosage variance // Compr Psychiatry. – 1990. – Vol. 31 (1). – P. 80–83.
27. Goldstein J. M., Cohen L. S., Horton N. J. et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol // Psychiatry Research. – 2002. – Vol. 110. – P. 27–37.
28. Grolegger U., Novak-Grubic V. Gender, psychosis and psychotropic drugs: differences and similarities // Psychiatr Danub. – 2010. – Jun. – Vol. 22 (2). – P. 338–342.
29. Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender // Biol Psychiatry. – 1999. – Vol. 45 (1). – P. 89–97.
30. Gur R.E., Gur R.C. Gender differences in regional cerebral blood flow // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – P. 247–254.
31. Haack S., Seeringer A., Thürmann P.A. et al. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? // Pharmacogenomics. – 2009. – Sep. Vol. 10 (9). – P. 1511–1526.
32. Halbreich U., Asnis G., Goldstein S. et al. Sex differences in response to psychopharmacological interventions in humans // Psychopharmacol Bull. – 1984. – Vol. 20 (3). – P. 526–530.
33. Haring C., Meise U., Humpel C. et al. Dose-related plasma levels of clozapine: Influence of smoking, behavior, sex and age // Psychopharmacology. – 1989. – Vol. 99. – P. S38–S40.
34. Hasegawa M., Gutierrez-Esteiro R., Way L. et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: Effect of smoking // J Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 13. – P. 383–390.
35. Heitmiller D.R., Nopoulos P.C., Andreasen N.C. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent // Schizophr Res. – 2004. – Vol. 66. – P. 137–142.
36. Hogarty G.E., Goldberg S.C., Schooler N.R. et al. Drug and sociotherapy in the after-care of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates // Arch Gen Psychiatry. – 1974b. – Vol. 31 (5). – P. 603–618.
37. Jann M.W., Grimsley S.R., Gray E.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine // Clin Pharmacokine. – 1993. – Vol. 24 (2). – P. 161–176.
38. Kane J.M., Cooper T.B., Sacher E.J. et al. Clozapine: plasma levels and prolactin response // Psychopharmacology. – 1981. – Vol. 73 (2). – P. 184–187.
39. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // Clin Psychopharmacology. – 1999. – Vol. 19. – P. 57–64.
40. Kolakowska T., Williams A.O., Ardern M. et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction // Br J Psychiatry. – 1985. – Vol. 146. – P. 229–239.
41. Koreen A.R., Lieberman J., Alvir J. et al. Plasma homovanillic acid levels in 1st episode schizophrenia. Psychopathology and treatment response // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 132–138.
42. Kulkarni J., Gavrilidis E., Hayes E. et al. Special biological issues in the management of women with schizophrenia // Expert Rev Neurother. – 2012. – Jul. – Vol. 12 (7). – P. 823–833.
43. Leung A., Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature // Acta Psychiatr Scand. – Suppl. – 2000. – Vol. 401. – P. 3–38.
44. Lieberman J.A., Kane J.M., Safferman A.Z. et al. Predictors of response to clozapine // J Clin Psychiatry. – 1994. – Vol. 55 (9), suppl. B. – P. 126–128.
45. Magharious W., Goff D.C., Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 77. – P. 159–166.
46. Melkersson K., Hulting, A. L., Hall, K. Hormonal evaluation in schizophrenic patients treated with neuroleptics // Neuroendocrinological Letter. – 1999. – Vol. 20. – P. 199–204.
47. Meltzer H.Y., Busch D.A., Fang V.S. Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response // Psychiatry Res. – 1983. – Vol. 9. – P. 271–283.
48. Meltzer, H.Y. The role of dopamine in schizophrenia / Lindenmayer J.P., Kay S.R. (eds.). – New biological vistas on schizophrenia. – New York: Bruner/Mazel, 1992. – P. 131–157.
49. Moriarty P.J., Lieber D., Bennett A. et al. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia // Schizophr. Bull. – 2001. – Vol. 27 (1). – P. 103–113.
50. Nathan R.S., Sacher E.J., Ostrow L. et al. A preliminary study of sex-related differences in prolactin responses to dopamine blockade and insulin hypoglycemia and in penfluridol plasma levels in schizophrenic patients // Psychopharmacology. – 1983. – Vol. 80 (1). – P. 46–49.
51. Parellada E., Lomena F., Catafau A.M. et al. Lack of sex differences in striatal dopamine D₂ receptor binding in drug-naïve schizophrenic patients: an IBZM-SPECT study // Psych Res. – 2004. – Vol. 130. – P. 79–84.

52. Perry P.J., Miller D.D., Arnott S.V. et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients // *Am J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – P. 231–235.
53. Pinals D.A., Maltotta A.K., Missar C.D. et al. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1996. – Vol. 22. – P. 215–222.
54. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K. et al. Sex differences in the striatal dopamine D₂ receptor binding characteristics in vivo // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 768–773.
55. Reiser L.W., Reiser M.F. Endocrine disorders / *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. – New York, 1984. – P. 1024–1035.
56. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of treatment response from a 1st episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 544–549.
57. Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration // *J Clin Endocrinol. Metab*. – 1997. – Vol. 82. – P. 579–584.
58. Salem J.E., Kring A.M. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia // *Clinical Psychology Review*. – 1998. – Vol. 18, No 7. – P. 795–819.
59. Salokangas R.K. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the estrogen hypothesis // *Schizophr Res*. – 1995. – Vol. 16 (1). – P. 7–16.
60. Seeman M.V. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose // *Comprehensive Psychiatry*. – 1983. – Vol. 24. – P. 125–128.
61. Seeman M.V. Current outcome in schizophrenia: women vs men // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1986. – Vol. 73. – P. 609–617.
62. Seeman M.V., Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – P. 185–194.
63. Smith S. Gender differences in antipsychotic prescribing // *Int Rev Psychiatry*. – 2010. – Vol. 22 (5). – P. 472–484.
64. Sumiyoshi T., Hasegawa M., Jayatilake K. et al. Sex differences in plasma homovanillic acid levels in schizophrenia and normal controls: Relation to neuroleptic resistance // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 41. – P. 560–566.
65. Suzuki T., Remington G., Uchida H. et al. Management of schizophrenia in late life with antipsychotic medications: a qualitative review // *Drugs Aging*. – 2011. – Dec. 1. – Vol. 28 (12). – P. 961–980.
66. Szymanski S., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biological indexes in first-episode schizophrenia patients // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152. – P. 698–703.
67. Szymanski S., Lieberman J., Pollack S. et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics // *Biol. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 39. – P. 249–254.
68. Weizman R., Weizman A., Levi J. et al. Sexual dysfunction associated with hyperprolactinemia in males and females undergoing hemo dialysis // *Psychosom Med*. – 1983. – Vol. 45. – P. 259–269.
69. Wong D.F., Wagner H.N. Jr, Dannals R.F. et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain // *Science*. – 1984. – Vol. 226 (4681). – P. 1393–1396. Yasui N., Kondo T., Otani K. et al. Prolactin response to bromperidol treatment in schizophrenic patients // *Pharmacol Toxicol*. – 1998. – Vol. 82. – P. 153–156.

Gender factor's rule in the questions of antipsychotic therapy effectiveness and tolerance in the patients with schizophrenic spectrum disorders (endocrinological aspects)

Gorobets L.N., Litvinov A.V., Tsarenko M.A.

Moscow State Research Institute of Psychiatry – branch of FSBI “Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” by Health Ministry of Russia

SUMMARY: In present paper discuss the gender factor's rule of antipsychotic therapy effectiveness and tolerance in the patients with schizophrenic spectrum disorders. Cite phenomenology definitions which characterize differentiations of male and female sexes. Consider data of biological basis of gender differences, frequency of occurrence and clinical features of neuroendocrine dysfunctions (NED) in the patients with schizophrenic spectrum disorders during the therapy by first and second antipsychotics generations. There was showed that female patients are more “vulnerable” for some NED formation. It is emphasized that the problem of tolerability is now more relevant and significant in comparison with the effectiveness of antipsychotics, because intolerance or poor tolerance are one of the most common reasons for nonadherence to therapy up to the complete abandonment of it.

KEY WORDS: schizophrenic spectrum disorders, gender factor, antipsychotic therapy, neuroendocrine dysfunctions.

CONTACT: gorobetsln@mail.ru