



**Новые подходы к коррекции и
профилактике нейроэндокринных
нарушений у психически больных
в процессе антипсихотической терапии**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2012

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУ «СПБ НИПНИ им.
В.М. Бехтерева»
Минздравсоцразвития России,
д.м.н., профессор



Новые подходы к коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений у психически больных в процессе антипсихотической терапии

Методические рекомендации

Разработаны в рамках реализации подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (на 2007–2011 годы) по государственному контракту №К-16-НИР/131 от 3 сентября 2009 г. на выполнение научно-исследовательских работ по теме: «Разработка модели комплексной бригадной формы оказания геронтопсихиатрической помощи».

Санкт-Петербург
2012

Аннотация

Предлагаемые методические рекомендации являются результатом обобщения материала нескольких научных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения препаратов из группы атипичных антипсихотиков. В настоящей работе приводятся алгоритмы диагностики, коррекции и профилактики нейроэндокринных побочных эффектов указанной группы средств, а также освещаются более общие вопросы соотношения терапевтических и побочных эффектов в процессе лечения больных шизофренией атипичными антипсихотиками. В основе рассматриваемых методических приемов диагностики – интегрированная система мониторинга широкого круга побочных эффектов атипичных антипсихотиков, осуществляемая физикальным и лабораторным путем регулярно с момента начала терапии. Данная система, благодаря ее универсальности, позволяет в значительной степени расширить диапазон терапевтического использования психотропных средств при купирующей антипсихотической терапии, выделить пациентов из группы риска по развитию нейроэндокринных побочных эффектов, осуществить оценку успешности корректирующей терапии пациентов со стойкими нейроэндокринными побочными эффектами.

Методические рекомендации предназначены для врачей-психиатров амбулаторной и стационарной сети, врачей общей практики, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов.

Организация-разработчик: Санкт-Петербургский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Авторы: доктор медицинских наук, профессор М.В. Иванов; научный сотрудник, кандидат медицинских наук А.Н. Чомский.

Обозначения и сокращения

ГГТ – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система;
ГП – гиперпролактинемия;
ИМТ – индекс массы тела;
НМЦ – нарушения менструального цикла;
НЭД – нейроэндокринные дисфункции;
СТБ – соотношение размеров талии / бедер;
Т₄своб. – свободный тироксин;
ТТГ – тиреотропный гормон;
ЦНС – центральная нервная система.
CGI- S - Clinical Global Impression of Severity
CGI- I - Clinical Global Impression of Improvement
CDSS - Calgary Depression Scale for Schizophrenia
PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale

Нормативные ссылки

Без ссылок на нормативные документы.

Введение

Побочные эффекты атипичных антипсихотиков, реализующиеся в отличие от конвенциональных нейролептиков преимущественно по нейроэндокринному механизму, существенно снижают суммарный положительный эффект психофармакологической интервенции, являясь наиболее частой причиной отказа от лечения среди пациентов. Кроме непосредственного негативного влияния на качество жизни больных, отмеченные нежелательные явления влияют на ряд клинико-психопатологических параметров течения актуального психотического состояния, становясь фактором лекарственного патоморфоза. Основными чертами этого фактора являются присоединение и утяжеление уже имеющихся симптомов депрессивного и негативного ряда в структуре общей психопатологической картины у пациентов с лекарственно-вызванной гиперпролактинемией.

Проблема нейролептической депрессии не нова. Так, опыт клинического применения уже первого антипсихотического средства — аминазина, как и других «классических» нейролептиков, привел к выделению неврологических побочных эффектов терапии и формированию понятия «аминазиновая депрессия».

Концепция «фармакогенной депрессии» предполагает развитие депрессивных нарушений вследствие прямого влияния анти-

психотиков первого поколения на дофаминовые рецепторы. Альтернативная гипотеза о существовании акинетической или псевдопаркинсонической депрессии связывает ее развитие не с прямым влиянием, а с побочными эффектами этих препаратов — экстрапирамидными нарушениями.

Согласно более поздним публикациям, в которых внимание уделяется аспектам безопасности использования второго поколения (атипичного ряда) антипсихотических средств, явления депрессивного круга и, феноменологически сходные с ними, проявления негативной симптоматики, рассматриваются, наряду с другими причинами (собственно морбогенными, психосоциальными) в качестве вероятных последствий применения этих препаратов приводящих к частому развитию нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией.

Основываясь на выше изложенном материале, авторами была проведена серия исследований, в результате которых установлен ряд положительных и отрицательных корреляционных связей между приведенными особенностями клинико-психопатологической картины и ассоциированных с фармакогенной гиперпролактинемией нейроэндокринных побочных эффектов атипичных антипсихотиков. Это дало основание предположить наличие у части пациентов особого рода предрасположенности в виде повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов, склонности к формированию у них более выраженной гиперпролактинемии в ответ на среднетерапевтические дозы препаратов, и, как следствие, устойчивости негативной и депрессивной симптоматики к терапевтическому воздействию антипсихотических средств.

Актуальность разработки адекватных алгоритмов диагностики и методов комплексной коррекции нейроэндокринных нарушений и остаточной психопатологической симптоматики у когорты пациентов с признаками недостаточного терапевтического ответа основывается на низкой курабельности выделенных случаев.

Основной целью настоящей работы явилась разработка алгоритма диагностики и коррекции нейроэндокринных побочных эффектов атипичных антипсихотиков, позволяющего организовать оптимальный по соотношению польза/риск терапевтический план ведения пациента с учетом его нейроэндокринного статуса и особенностей терапевтической динамики основных групп симптомов.

Предлагаемый способ диагностики, коррекции и профилактики побочных эффектов не требует для своего осуществления дополнительных кадровых ресурсов и финансовых затрат.

Основная часть

Новые подходы к коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений у психически больных в процессе антипсихотической терапии

Безопасность применения атипичных антипсихотиков зависит от последовательности использования, как превентивных терапевтических мер, так и шагов диагностического характера. Такой подход позволяет минимизировать проявления побочных эффектов в ходе терапии и привести явление гармоничной редукции основных симптомокомплексов в терапевтическую динамику, что является важным фактором становления качественной фармакогенной ремиссии.

Предлагаемая система состоит из трех основных этапов:

Этап I: Выбор антипсихотика

Задачей первого этапа является снижение риска развития НЭД путем выбора оптимального соотношения величины глобального антипсихотического эффекта антипсихотика с его пролактогенной активностью.

Традиционно выбор антипсихотического средства основывается на оценке текущего психического статуса пациента, известном опыте предшествующего применения того или иного препарата, данных о переносимости, а также, исходя из оценки факторов риска развития наиболее характерных для этого средства побочных эффектов у конкретного пациента. В литературе неоднократно отмечались сходства и различия в спектрах психотропной активности атипичных антипсихотиков, представленные на рис. 1.

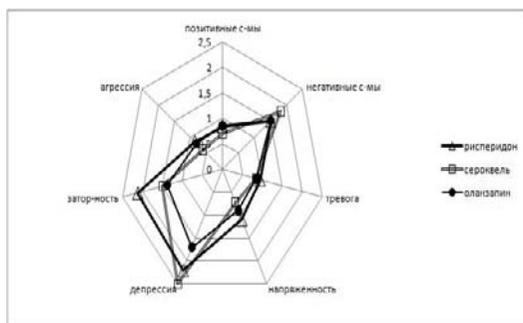


Рис. 1. Спектры психотропной активности атипичных антипсихотиков

Известно, что наибольшая тропность препарата по отношению к продуктивной психопатологической симптоматике, как правило, указывает и на больший аффинитет к дофаминовым D2 рецепторам, что в свою очередь, имеет выражение и в большем риске развития ГП и нейроэндокринных дисфункций.

Из приведенных представителей группы атипичных антипсихотиков рисполепт и оланзапин в большей степени влияют на проявления агрессии, продуктивные симптомы, напряженность при обострениях шизофрении. Они же в значительной степени обеспечивают наибольшую блокаду D2 рецепторов, чаще являясь причиной развития ГП. Сероквель, как препарат с менее яркими дофаминблокирующими свойствами, вместе с тем, эффективнее купирует проявления тревоги и депрессии, а также, негативную симптоматику в рамках актуального психотического состояния. Этот эффект может быть связан и с существенно большим аффинитетом сероквеля к постсинаптическим серотониновым структурам, чем у препаратов сравнения. В отношении других симптомокомплексов активность приведенных антипсихотиков оценивается как сходная. Так, основываясь на клинической структуре текущего обострения с преобладанием продуктивной симптоматики, явлениях агрессии, а так же, информации об удовлетворительной переносимости антипсихотической терапии пациентом в прошлом, выбор препарата должен быть сделан в пользу рисперидона или оланзапина. В случае преобладания депрессивной симптоматики, явлений негативного ряда, выбор антипсихотика приходится на сероквель, как на средство, в большей степени влияющего на редукцию этого кластера симптоматики и применение которого сопряжено с существенно меньшим риском развития ГП.

К наиболее вероятным клиническим факторам развития НЭД относятся:

- женский пол;
- репродуктивный возраст;
- наличие сопутствующей эндокринной патологии.

В соответствии с собственными данными авторов настоящих рекомендаций, к вышеотмеченным факторам следует отнести также и следующие особенности клинической картины актуального психотического состояния, регистрируемых на момент первоначального назначения препарата:

- Представленность депрессивного компонента острого состояния. Причем, депрессивные расстройства этих пациентов характеризуются значительным синдромальным полиморфизмом. Атипичность депрессивной симптоматики про-

является стертостью, незавершенностью всего симптомо-комплекса или выборочной представленностью отдельных компонентов депрессивной триады. В отношении собственно тимического компонента это проявляется стертостью аффекта, малой выраженностью признаков витальности и суточных колебаний состояния. Преобладающими феноменами здесь являются апатия, безразличие, раздражительность. В ряде случаев, проявления психомоторной заторможенности, в т.ч. явления «идеаторной тугоподвижности» не сочетаются с соответствующим характером депрессивного аффекта.

- Яркий дефицитарный компонент клинической картины с явлениями психомоторной заторможенности.

Использование атипичных антипсихотиков у этой когорты больных сопряжено с наибольшим риском развития фармакогенной ГП. Кроме того, развиваясь на фоне меньших дозировок препарата, ассоциированные с ГП нейроэндокринные побочные эффекты у этих пациентов проявляют и большую устойчивость по отношению к используемым в дальнейшем методам коррекции.

Особое место в анализе исходного статуса пациента является учет конституциональных факторов predisпозиции к формированию НЭД.

Непосредственно после выбора антипсихотического средства проводится анкетирование пациента с регистрацией наиболее существенных особенностей его преморбидного эндокринного статуса и оценка косвенных показателей переносимости (см. приложение 1). В числе таких факторов клиницист уточняет опыт использования антипсихотических препаратов в отношении развития побочных эффектов терапии в прошлом, описывает их характер, выраженность и влияние на терапевтический процесс в целом. Выделяются также такие показатели, как смена проводимого лечения в силу возникших нежелательных явлений, характер самой терапии, ответ на методы коррекции, если они применялись. Отдельного внимания заслуживают данные физикального исследования, предоставляющие практикующему врачу возможность оценить наличие предрасположенности к формированию НЭД.

Так, известно, что пациенты с выраженной прибавкой массы тела, нарушениями менструального цикла, другими нарушениями эндокринного характера и недостаточным ответом на корректирующие мероприятия как правило, нуждаются в назначении менее пролактогенного антипсихотика в силу высокого риска развития у них НЭД.

Этап II: Мониторинг НЭ статуса

Задачей второго этапа, мониторинга нейроэндокринного статуса, является контроль за проявлениями НЭД с целью возможно скорейшей их коррекции еще на этапе купирующей антипсихотической терапии.

Кроме того, сам темп развития НЭД, ассоциированной с ГП дает клиницисту возможность прогностической оценки безопасности выбранного варианта лечения.

Мониторинг нейроэндокринных показателей при проведении психофармакотерапии атипичными антипсихотиками включает в себя следующие блоки:

- Физикальное обследование с регистрацией антропометрических данных;
- Определение уровней содержания гормонов в сыворотке крови;
- Регистрация и оценка выраженности гиперпролактинассоциированных побочных эффектов терапии.

Физикальное обследование включает в себя динамическое наблюдение прежде всего за состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС). Необходимый минимум исследований заключается в измерении артериального давления лежа и стоя (после 10 минут покоя), регистрации частоты сердечных сокращений лежа и стоя (после 10 минут покоя). Для лиц с выявленной сердечно-сосудистой патологией и пациентов старшей возрастной группы рекомендован динамический мониторинг ЭКГ (на момент начала терапии и, затем, ежемесячно).

Согласно данным литературы, все антипсихотики существенно различаются между собой по воздействию на сердечно-сосудистую систему. Причем их кардиотоксичность может ассоциироваться как с острыми (возникающими на ранних этапах терапии), как правило, требующими неотложного вмешательства осложнениями (артериальная гипотония, в том числе и ортостатическая, нарушения ритма и проводимости, лекарственный миокардит и т.д.), так и с более отдаленными (возникающими через несколько недель или даже месяцев терапии), сравнительно более благоприятными и легче поддающимися контролю последствиями приема рассматриваемых психотропных препаратов, связанными с их воздействием на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, анемия). Одной из частых проблем, возникающих при назначении большинства нейролептиков является снижение артериального давления (АД) и, в частности, ортостатическая ги-

потония (падение АД при резкой перемене положения тела, после еды, при физической нагрузке).

Регистрация антропометрических данных. Количественная оценка наличия или отсутствия ожирения, нейролептической прибавки веса, а также характера распределения жировой ткани проводится с использованием динамического исследования ИМТ, веса тела, а также соотношения окружности талии и бедер (СТБ).

Термин «ожирение» означает избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более от средних нормальных величин («идеальная масса тела»).

В большинстве стран избыточный вес определяют исходя из индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле — отношение массы тела, выраженной в килограммах к квадрату роста в метрах. Значение индекса Кетле 25,0–27,0, как соответствующее максимально допустимой массе тела, подтверждается большим числом эпидемиологических исследований.

По данным ВОЗ, избыточным вес считается при ИМТ > 25, а при ИМТ > 30 диагностируется ожирение. Под фармакогенным увеличением веса принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более 5–7% в период его применения.

Указанные показатели регистрируются впервые в момент назначения антипсихотической терапии, раз в две недели в течение первых 4-х месяцев, а при последующем сохранении режима поддерживающей терапии — ежемесячно.

Выявление факторов predisпозиции к формированию НЭД в анамнезе — проводится лишь однократно в рамках первоначального обследования пациента перед началом лечения и может быть осуществлено путем анкетирования (анкета см. Приложение №1). Особое внимание при сборе этой части анамнеза у женщин должно быть уделено нарушениям менструального цикла (НМЦ), проявлениям дистиреоза и, в случае имеющегося опыта психофармакотерапии, указаниям на развитие как неврологических, так и гиперпролактинассоциированных побочных эффектов. ГГТ-ось в процессе терапии антипсихотическими средствами претерпевает разнонаправленные изменения функциональной активности, характер которых зависит от фактора predisпозиции, пола, используемого препарата и исходного состояния тиреоидной функции. Вместе с тем, тиреоидные гормоны играют существенную роль в регуляции аффективного фона, когнитивных процессов и поведения, и, следовательно, колебания уровней этих гормонов не могут не оказывать влияния на течение пси-

хических расстройств. Подтверждением этого служит установленная связь гипотиреоза с симптомами депрессии у лиц пожилого возраста. Назначение антипсихотических препаратов пациентам с гипофункцией щитовидной железы и гипотиреозом может вызвать сердечную аритмию, а также гипотермию или кому. Риск развития злокачественного нейролептического синдрома у этой когорты больных существенно выше, чем в основной популяции. Вместе с тем, пациентам с гипертиреозом назначение антипсихотической терапии, требует особой осторожности, ввиду высокой вероятности формирования у них токсических явлений и дистонических реакций. Более того, назначение трийодтиронина (Т₃) у больных повышает чувствительность к хлорпромазину.

Определение уровней содержания гормонов в сыворотке крови предусматривает оценку следующего ряда показателей:

- Пролактин
- ТТГ
- Т₃ своб.
- Т₄ своб.

Развитие ГП является пусковым фактором и основой формирования других эндокринных побочных эффектов терапии атипичными антипсихотиками. Оценка уровня пролактина в сыворотке крови проводится с использованием моноклональных антител иммуноферментным методом. Границы нормальных значений концентрации пролактина варьируют в зависимости от используемых лабораторией реактивов и составляют в среднем 96–637 мкМЕ/мл. Секреция пролактина имеет пульсирующий характер, что необходимо учитывать при планировании данного анализа — выявлены отчетливые изменения секреции этого гормона в течение дня: постоянное повышение концентрации отмечается в течение сна, независимо от того, когда это происходит, днем или ночью. После пробуждения концентрации пролактина в плазме резко уменьшаются, достигают наименьших значений в поздние утренние часы и имеют тенденцию увеличиваться после полудня. Таким образом, традиционно анализ выполняют утром натощак. Пациентам должен быть рекомендован режим полового воздержания накануне. Для женщин оптимальным периодом для забора крови при оценке уровня пролактина принято считать середину менструального цикла.

Оценка функционального состояния ГГТ-оси проводится путем измерения уровня центрального - тиреотропного (ТТГ) гормона (границы нормальных значений: 0,23-3,4 мкМЕ/мл) и пери-

ферического - свободный тироксин (T_4 своб.) (границы нормальных значений: 10–23,5 пмоль/л). Несмотря на наибольшую биологическую активность T_3 (трийодтиронина) по сравнению с T_4 , уровень последнего наиболее чувствителен к происходящим в организме изменениям. Кроме того, актуально исследование именно свободной фракция тироксина, несвязанной с белками, что позволяет оценить влияние терапии на секрецию гормона щитовидной железы, а не на его метаболизм.

Частота оценки уровня содержания пролактина в крови должна быть не реже раза в 2 недели, что позволит своевременно приступить к корректирующим мероприятиям до появления клинических проявлений гиперпролактинемии.

Кроме того, необходимо учитывать, что между лабораторной регистрацией гиперпролактинемии у пациентов и началом развития клинических проявлений проходит в среднем 10–12 дней. Наличие этого периода связано с «включением» мембранных механизмов формирования НЭД и позволяет приступить к коррекции путем снижения среднесуточной дозы антипсихотика в случае, если психическое состояние пациента на данный момент это позволяет.

Кроме непосредственного контроля за объективными проявлениями НЭД, в рамках комплексной оценки качества ведения пациентов с приемом атипичных антипсихотиков с момента начала лечения целесообразно использовать следующий набор психометрических шкал и шкал для оценки нежелательных явлений:

- Шкала оценки позитивных и негативных синдромов - PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale);
- Подшкалы, состоящие из соответствующих пунктов шкалы PANSS, характеризующие позитивные нарушения, негативные нарушения, общепсихотические симптомы, симптомы подшкалы тревога/депрессия ;
- Шкала общих клинических впечатлений — CGI- S (Clinical Global Impression of Severity) и шкала глобальной оценки динамики психического состояния CGI- I (Clinical Global Impression of Improvement);
- Шкала Калгари для оценки депрессии при шизофрении - CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia);
- Шкала оценки побочного действия - UKU Side-Effect Rating Scale .

Совместное использование этих шкал позволяет выделить из общего массива клинических данных взаимосвязанные признаки. Как уже отмечалось выше, первостепенное значение здесь должно

быть уделено оценке депрессивной и негативной психопатологической симптоматики, а также, проявлениям НЭД, регистрируемых с помощью шкалы UKU и методом физикального осмотра.

Синдром фармакогенной гиперпролактинемии ввиду своей несомненной клинической важности получил наиболее широкое описание в современных работах. Однако, ввиду сложных гормонально-зависимых механизмов секреции пролактина, значительного многообразия его биологических функций, а также широких границ нормальных значений концентрации этого гормона в крови в зависимости от половых и возрастных факторов, клиническое значение длительного повышения уровня пролактина в крови на сегодняшний день изучено не достаточно. Из потенциально возможных клинических проявлений длительной гиперпролактинемии наибольшее значение имеют:

- репродуктивные дисфункции (ановуляторные менструальные циклы, нарушения фертильности, снижение уровня эстрогена и тестостерона);
- сексуальные дисфункции (снижение либидо, нарушения оргазма, импотенция и др.);
- патологию молочных желез (галакторея, увеличение молочных желез, возможна пролактинзависимая дисплазия);
- другие нарушения, связанные с гипогонадизмом (остеопороз, нарушения функции сердечно-сосудистой системы);
- поведенческие нарушения (депрессия, нарушения памяти, ухудшение течения психоза).

К факторам, связанным с риском развития гиперпролактинемии у больных шизофренией, по мнению большинства исследователей, относятся пол и возраст. В подавляющем большинстве работ имеются указания, что при использовании антипсихотиков у женщин репродуктивного возраста риск гиперпролактинемии существенно выше, чем у мужчин.

Клиника ГПТ разнообразна. Иногда она выявляется случайно при осмотре. В тяжелых случаях присутствует обширная симптоматика, включающая репродуктивные, сексуальные, метаболические и эмоционально-личностные нарушения.

Как у женщин, так и у мужчин основную роль пролактин играет в регуляции репродуктивной функции. ГПТ в первую очередь приводит к нарушениям этой системы — формированию синдрома гипогонадизма. У женщин ГПТ вызывает сексуальную дисфункцию посредством ингибирования гонадотропин-рилизинг-фактора, лютеинизирующего и фолликулостимулирующих гормонов.

В типичных случаях у женщин отмечаются нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, ановуляторность циклов или укорочение их лютеиновой фазы), бесплодие, снижение либидо, отсутствие оргазма (фригидность), галакторея (встречается примерно у 20% женщин с ГПТ), степень которой варьирует от обильной, спонтанной, до единичных капель при сильном надавливании. При хронической ГПТ галакторея постепенно прекращается даже при очень высоком уровне пролактина.

Нередко наблюдаются симптомы гиперандрогении (у женщин) — гипертрихоз, акне, сиалорея, себорея волосистой части головы, поредение волос. Гиперандрогения обусловлена гиперпродукцией надпочечниками дегидроэпиандростерона сульфата под влиянием избытка пролактина.

У мужчин проявлениями ГПТ могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции (50–85%), редукция вторичных половых признаков (2–21%), бесплодие вследствие олигоспермии (3–15%), гинекомастия (6–23%). Как уже отмечалось выше, помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у женщин и мужчин с ГПТ прогрессивно уменьшается костная масса и развивается сопровождающийся болями остеопороз, причем выраженность этих симптомов уменьшается при нормализации уровня пролактина и половых гормонов в сыворотке крови. Около 40–60% пациентов с ГПТ имеют ожирение разной степени, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью.

Жалобы неспецифического характера (повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации) наблюдаются у 15–25% пациентов.

Частота появления наиболее ярких клинических признаков ГП, зарегистрированных авторами настоящего пособия при использовании атипичных антипсихотиков приведена ниже.

Этап III: Коррекция НЭД

Первоначально выбор метода коррекции НЭД зависит от следующих факторов:

Сроки формирования нейроэндокринных дисфункций. Этот показатель имеет важное прогностическое значение, т.к. позволяет оценить реактивность пациента в ответ на терапевтическую интервенцию. Условно выделяют следующие сроки формирования НЭД: кратчайшие (в пределах 2–4 недель), средней длительности (от 4 до 8 недель) и поздние (от 8 недель и позднее). Развитие таких выраженных проявлений ГП, как галакторея, гинекомастия

Таблица 1.

Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии к 12 неделе терапии

Группы Признаки	Рisperидон (n=37)		Кветиапин (n=34)		Оланзапин (n=35)	
	М 17 (100%)	Ж 20 (100%)	М 16 (100%)	Ж 18 (100%)	М 17 (100%)	Ж 18 (100%)
Опсоменорея	-	14 (70,0%)	-	7 (38,9%)	-	12 (66,7%)
Гипоменорея	-	4 (20,0%)	-	-	-	9 (50%)
Олигоменорея	-	4 (20,0%)	-	4 (22,2%)	-	5 (27,8%)
Гиперменорея	-	-	-	-	-	3 (16,7%)
Галакторея	2 (11,8%)	11 (55,0%)	-	1 (5,6%)	-	9 (50,0%)
Нагрубание болезненность молочных желез	1 (5,9%)	7 (35,0%)	-	-	-	2 (11,1%)
Гинекомастия	2 (11,8%)	-	-	-	-	-
Снижение либидо	7 (41,2%)	12 (60,0%)	3 (18,8%)	4 (22,2%)	5 (29,4%)	9 (50%)
Нарушение эякуляции	2 (11,8%)	-	1 (6,3%)	-	2 (11,8%)	-
Нарушение эрекции	6 (35,3%)	-	1 (6,3%)	-	5 (29,4%)	-

или тяжелые половые дисфункции, формирующиеся в пределах 2-4 недель от момента начала терапии при адекватной среднетерапевтической дозе антипсихотика требует одномоментной смены препарата на антипсихотик с меньшей пролактогенной активностью по сравнению с используемым в настоящее время. Напротив, появление в статусе пациента гиперпролактинассоциированных побочных эффектов спустя несколько месяцев от начала приема антипсихотика, а также относительно незначительную их представленность может потребовать для коррекции лишь снижения среднесуточной дозы препарата на 20–25%.

Уровень пролактина является относительным показателем силы блокирующей активности антипсихотика в отношении дофаминовых структур и используется для регистрации самого факта превышения нормативных значений концентрации этого гормона, а также, лежит в основе объективной оценки качества корректирующих мероприятий. Так, значения этого параметра у женщин всегда выше, чем у мужчин. Кроме того, в соответствии с индивидуальными особенностями пациента уровень пролактина в периферической крови не всегда полностью коррелирует с выраженностью клинических проявлений гиперпролактинассоциированных побочных эффектов. Так, в 10–15% наблюдений удастся зарегистрировать случаи «немой гиперпролактинемии», состояния, в рамках которого уровень гормона может в несколько раз превышать верхнюю границу нормы, но не иметь соответствующих клинических проявлений. Данные случаи должны рассцениваться, как варианты благоприятного течения НЭД, и не требуют как правило отмены текущей антипсихотической терапии. Предпочтительным в данном случае методом коррекции является использование агонистов дофамина. Напротив, наличие выраженных эндокринных нарушений гиперпролактинассоциированного круга при незначительном превышении верхней границы нормы уровня пролактина требует более осторожных действий, таких как перевод на антипсихотик с меньшей пролактогенной активностью.

Дофаминблокирующая способность используемого антипсихотика также является условным показателем, влияющим на прогноз развития НЭД. Так, существенные нарушения нейроэндокринного статуса могут наблюдаться при приеме как препаратов с выраженной пролактогенной активностью, так и средств с незначительной способностью блокировать D₂ рецепторы тубероинфундибулярной области. Вместе с тем, знания о присущей тому или иному препарату вызывать вызывать НЭД лежит в основе спо-

соба коррекции этих нарушений путем смены текущей антипсихотической терапии.

Текущая доза антипсихотика. Как правило, НЭД формируются при использовании средних терапевтических и высоких доз применяемых антипсихотических препаратов. Случаи развития НЭД при использовании высоких доз препаратов расцениваются, как более желательные. Здесь имеется в виду возможность проведения корректирующих мероприятий путем снижения дозы.

Психический статус и особенности терапевтической динамики, связанные с выраженностью НЭД. Этот фактор объединяет несколько показателей: наличие в текущем психическом статусе пациента депрессивной и негативной симптоматики, темп нарастания этих компонентов актуального психотического состояния в соответствии с темпом нарастания НЭД, выраженность ГП и стойкость самих проявлений ассоциированных с ГП побочных эффектов. Наиболее четкими критериями декомпенсации НЭД следует считать:

1. Суммарная оценка по шкале CDSS не менее 6 баллов;
2. Уровень пролактина не менее 2000мкМЕ/мл, т.е. примерно в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы (для мужчин – 96–456 мкМЕ/мл, для женщин – 127–637 мкМЕ/мл);
3. Наличие стойких нарушений нейроэндокринного спектра (НМЦ, половые дисфункции, прибавка массы тела, галакторея и др.).

При соответствии статуса пациента выделенным критериям выбор метода коррекции должен быть сделан в пользу смены антипсихотика на менее пролактогенный. При отсутствии выраженного улучшения минимум по одному критерию из приведенных выше в течение 2 недель терапии является прямым показанием к назначению агонистов дофамина.

Методы коррекции

Первым, наиболее консервативным методом коррекции НЭД является снижение текущей дозы антипсихотика. Эта процедура проводится в случаях наличия одного или двух проявлений ГП, а уровень пролактина превышает менее, чем в 2 раза верхний порог нормы. В подавляющем большинстве случаев снижение среднесуточной дозы антипсихотика на 20–25% приводит к нормализации этих показателей. Необходимо отметить, что из общего числа больных лишь в 50% случаях проявления ГП удастся корректировать этим методом. Снижение дозы возможно лишь в случаях стабильного психического состояния пациентов.

Вторым методом коррекции является перевод на прием другого атипичного антипсихотика с меньшим влиянием на уровень

пролактин. Этот способ коррекции является относительно безопасным в случаях умеренно выраженных проявлений ГП. Смена антипсихотика может проводиться как на этапе купирующей терапии, так и при поддерживающем приеме. Возможно проведение одномоментной замены препаратов с использованием эквивалентной дозы второго антипсихотика и постепенный (в течение 1 недели) перевод. Применение этого метода в наибольшей степени целесообразно при соответствии статуса пациента критериям декомпенсации НЭД. В таких случаях препаратом выбора может являться сероквель (кветиапин) в терапевтических дозах. Выбор именно этого препарата связан с зарегистрированным у него пролактин-снижающим эффектом и существенным влиянием на аффективную сферу, его тимотропным эффектом. Как правило, при положительном ответе на этот метод комплексной коррекции возвращение значений концентрации пролактина в границы нормы следует ожидать в пределах 4–8 недель с момента полного перевода пациента на прием другого антипсихотика. Редукция клинических проявлений ГП может «запаздывать» на несколько недель от объективно регистрируемого снижения уровня пролактина на 1–2 недели.

Третьим методом коррекции является медикаментозный. Коррекция НЭД осуществляется в этом случае путем присоединения к проводимой прежде антипсихотической терапии препаратов из группы агонистов дофамина. Чаще других в этом отношении используется бромокриптин – эрголиновый стимулятор центральных дофаминовых рецепторов короткого действия. Его применение характеризуется минимальной продолжительностью пролактин-ингибирующего влияния, что позволяет выбирать оптимальный режим дозирования в каждом конкретном случае. Также используется его аналог — достинекс. Применение данных средств способствует нормализации ГП и его проявлений в случаях гармоничной представленности в психическом статусе отдельных компонентов психопатологической симптоматики, без явного акцента на аффективную сферу и преобладания негативного полюса.

Средняя доза бромокриптина составляет 5–20 мг/сут. После нормализации показателей уровня пролактина и редукции всех проявлений НЭД терапия антипсихотиком должна быть продолжена в прежнем объеме.

Необходимо отметить, что при использовании любого из приведенных выше методов коррекции мероприятия по мониторингу ГП и НЭД должны осуществляться регулярно. Анализ на содержание пролактина выполняется раз в 2 недели.

Широкое внедрение в психиатрическую практику методов комплексной коррекции нейроэндокринных нарушений позволит значительно улучшить общую результативность применения атипичных антипсихотиков, повысит безопасность терапии и будет способствовать улучшению комплаенса.

Анкета

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Пол: м ж

Диагноз: _____

Наследственная отягощённость: да /нет

- Эндокринопатии (уточнить _____)

- Обменные нарушения (уточнить _____)

-Реакции гиперчувствительности (уточнить: _____)

Предшествующая антипсихотическая терапия:

препарат	доза	начало	Окончание	эффект

+++; ++; +;
+/-; -; --; ---.

Переносимость:

- Требовалась ли смена терапии из-за побочных эффектов? да / нет

- Если «да», какие побочные эффекты

отмечались?: _____

_____ при приеме какого препарата?:

_____ когда?:

-Побочные эффекты, не требовавшие смены
терапии: _____

При приеме каких
препаратов?: _____

Когда? _____

АД- стоя _____ / _____ мм рт. ст. АД- лежа _____ / _____ мм рт. ст.

Ps-стоя _____ уд/мин Ps-лежа _____ уд/мин

Пролактин: (N-) (если выполнялось ранее, дата:)

Метаболические
нарушения: _____

Вес- _____ кг;

Окружность талии в данном (последнем) эпизоде: _____ см

-Динамика веса в эпизодах

-Эндокринная
патология: _____

Дата _____

Врач _____

Издательский центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева приглашает всех заинтересованных лиц воспользоваться следующими услугами:

- Оперативная печать авторефератов, брошюр, методических пособий, буклетов.
- Копировально-множительные работы.
- Издание монографий, сборников научных трудов, тезисов конференций малыми и средними тиражами.

Тел/факс: 365-20-80. E-mail: onmi@bekhterev.ru

Адрес: Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, корп.6

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Подписано в печать 09.04.2012. Формат 60x84/16.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева
методом оперативной полиграфии.

Заказ № . Тираж 100 экз.

Типография СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева.
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, тел. 365-20-80