

Особенности формирования эндокринных побочных эффектов при применении атипичных антипсихотиков

Березовская М.А.

КрасГМУ, кафедра психиатрии и
наркологии
с курсом ПО

В лекции использованы материалы
д.м.н., профессора, руководителя
отделения психиатрической
эндокринологии
ФГУ МНИИП Росздрава
Горобец Л. Н.

Этапы изучения НЭД у больных с психическими расстройствами

- **Эмпирический** (конец XIX-начало XX столетия)
- **Психофармакологический** (с 50-х годов XX столетия)

Эпидемиология НЭД у больных с психическими расстройствами

- **Допсихофармакологическая эра** – от **11%** до **50%**

(Полищук И.А., 1963; Сканави Е.Е., 1964)

- **Психофармакологическая эра** – от **3%** до **100%**

(Sussman N. et al, 1999; Green J.K. et al., 2000; Newcomer J.N. et al., 2006)

Актуальность изучения вопроса

- **Изменившаяся ситуация в психиатрии:**
 - современные требования к психофармакотерапии
- **Появление новой группы атипичных антипсихотиков:**
 - преобладание в структуре побочных эффектов АА нейроэндокринных дисфункций (НЭД)
- **Необходимость определения спектра эндокринотропного действия антипсихотиков новой генерации**
 - минимизация развития НЭД

Современные требования к психофармакотерапии:

- ❖ **повышение эффективности**
- ❖ **расширение спектра действия**
- ❖ **необходимость длительного применения психотропных средств с целью вторичной профилактики рецидивов эндогенных психозов**
- ❖ **гибкость и простота применения**
- ❖ **минимизация побочных эффектов и осложнений и возможность их коррекции**
- ❖ **обеспечение высокого уровня социальной адаптации и улучшения качества жизни психически больных**

Основные симптомокомплексы НЭД

- **Синдром гиперпролактинемии** (НМЦ, галакторея, сексуальные дисфункции, нагрубание и болезненность молочных желез, гинекомастия, остеопороз)
- **Метаболический синдром** (повышение массы тела, абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия)
- **Полиморфный синдром** (мозаично представленные симптомы, характерные для первых двух синдромов)
- **Дистиреоз** (повышенная раздражительность, потливость, тахикардия, слабость, повышенная утомляемость, сухость кожных покровов и др.)

Эпидемиология НЭД

(по данным литературы)

- **Синдром гиперпролактинемии (ГП)** – 2-100%
- **Метаболический синдром (МС)** – до 49,3%
- **Повышение массы тела (нейролептическое ожирение)** – 40-92%
- **Сахарный диабет II типа** – 14,9-17,2%
- **Дистиреоз** – 20-49%
- **Полиморфный синдром (ПС)** – данные отсутствуют

Таллер М.Б., 1986; Allison D.B., 1999; Simpson M.M., 2001; EUFAMI, 2001; Perkins D.O., 2003; Casey D.E., 2005; McEvoy J.P., 2005

Причины разброса эпидемиологических данных

- Разнородность и выборочный характер исследуемого клинического материала
- Недостаточность изучаемых выборок
- Отсутствие учета ряда факторов, таких как гендерный, возрастной, антропометрический, временной, фармакогенный и др.
- Игнорирование современных требований к популяционным и эпидемиологическим исследованиям
- Избирательность исследований НЭД (учет отдельных симптомов или гормональных показателей)

Результаты эпидемиологического и популяционного исследований в отделении психиатрической эндокринологии ФГУ МНИИПТ Росздрава (Горобец Л.Н. и соавт., 2005, 2006, 2007 г.г.)

Популяционное исследование

56,4%

Клинико-эпидемиологическое исследование

61,8%

оланзапин

рисперидон

амисульприд

кветиапин

клозапин

73,8%

69,3%

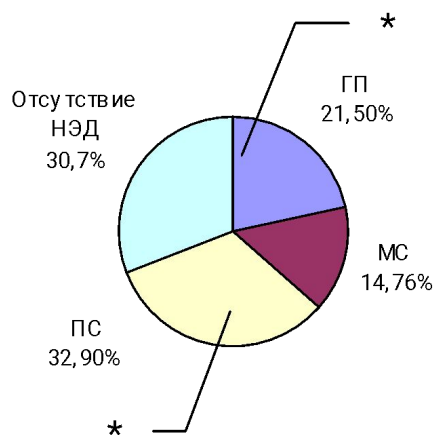
57,7%

51,4%

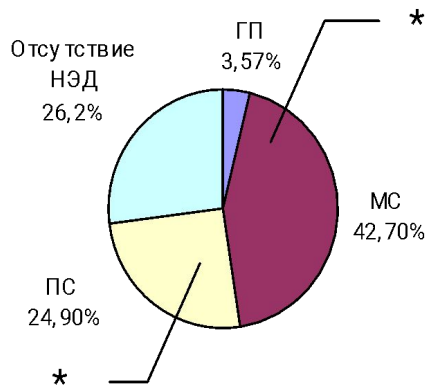
49,1%

Частота встречаемости (%) синдромов НЭД у больных в процессе длительной противорецидивной терапии атипичными антипсихотиками (Горобец Л.Н. с соавт., 2007)

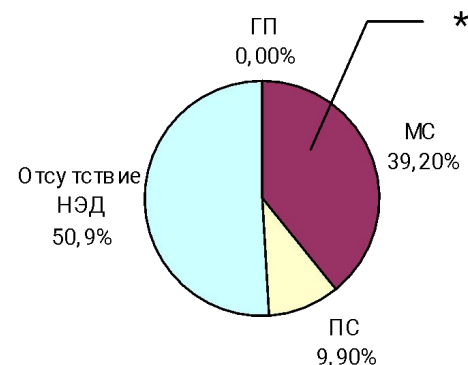
Рisperидон (I группа)



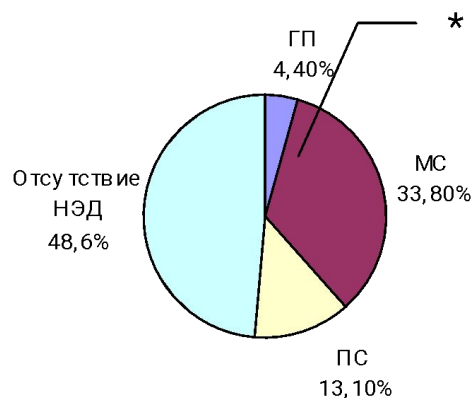
Оланзапин (II группа)



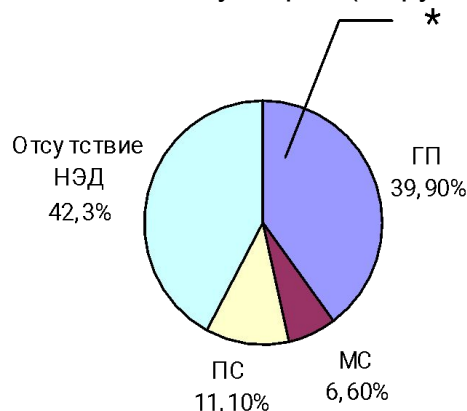
Клозапин (III группа)



Кветиапин (IV группа)



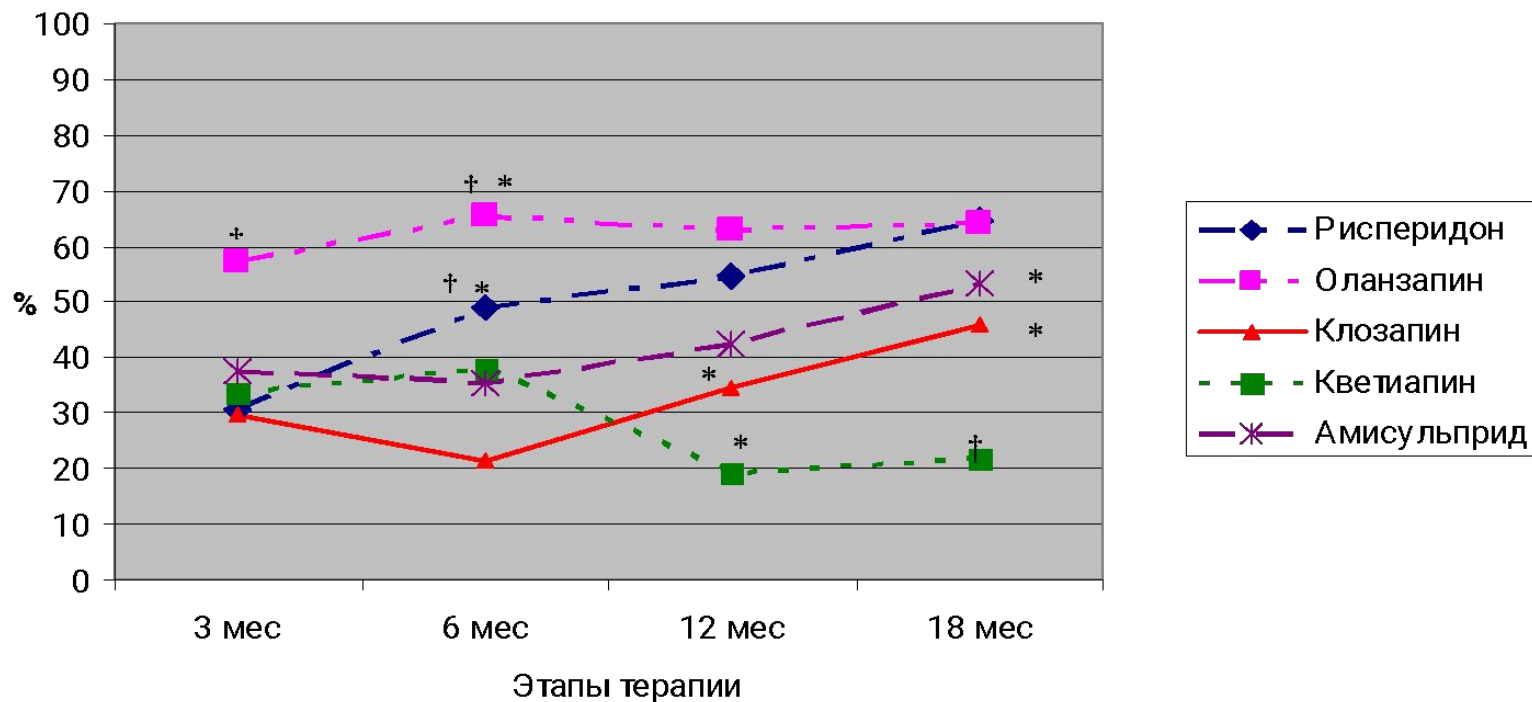
Амисульприд (V группа)



- ГП – синдром гиперпролактенемии
- МС – метаболический синдром
- ПС – полиморфный синдром
- Отсутствие НЭД

* - $p < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий (критерий χ^2)

Сравнительная частота встречаемости формирования НЭД у больных параноидной шизофренией и ШАР на этапах длительной противорецидивной терапии АА (%)



† – $p < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий на выделенных этапах терапии (χ^2);

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

Основные рецепторные механизмы формирования НЭД при терапии нейролептиками

- Блокада **D₂**-рецепторов в тубероинфундибулярной области (гиперпролактинемия)
- Блокада **5HT_{2A}**- и **5HT_{2C}**-рецепторов в гипоталамусе (↓ секреции пролактина, нарушение эякуляции, повышение аппетита, увеличение массы тела)
- Блокада **5HT_{1A}**-рецепторов в гипоталамусе (↓ уровня инсулина, формирование инсулинорезистентности)
- Блокада **H₁**-рецепторов (увеличение массы тела, нарушения пищевого поведения)
- Повышение чувствительности **β-адренергических нейронов** гипоталамуса (влияние на ГГТ-ось)

Профиль рецепторного связывания антипсихотиков

Рецепторы	ГАЛ	АМС	КЛОЗ	ОЛЗ	РИСП	КВЕТ	ЗИПР	АРИП	СЕРТ
D ₁	+	-	+	++	+	-	+	-	++
D ₂	++++	++++	+	++	+++	+	+++	++++	+++
D ₃	+++	++	+	+	++	-	++	++	++
D ₄	+++	++	++	++	-	-	++	+	+
5-HT _{1A}	-		-	-	-	-	+++	++	
5-HT _{1D}	-		-	-	+	-	+++	+	
5-HT _{2A}	+	-	+++	+++	++++	++	++++	+++	++++
5-HT _{2C}	-	-	++	++	++++	-	++++	+	++
5-HT ₆	-		++	++		-	+	+	
5-HT ₇	-		++	-	+++	-	++	++	
α ₁	+++	-	+++	++	+++	+++	++	+	++
α ₂	-	-	+	+	++	-	-	+	+
H ₁	-	-	+++	+++	-	++	-	+	+
M ₁	-	-	++++	+++	-	++	-	-	-

- отсутствие/минимально; + незначительное; ++ умеренное; +++ значительное; ++++ очень высокое

Побочные эффекты антипсихотиков

Побочные эффекты	ГАЛ	АМС	КЛОЗ	ОЛЗ	РИСП	КВЕТ	ЗИПР	АРИП	СЕРТ
Акатизия/паркинсонизм	+++	0 +	0	0 +	0 ++	0 +	0 +	+	0 +
Поздняя дискинезия	+++	±	0	±	±	?	?	?	0 +
Припадки	+	0	++	0	0	0	0	±	±
QT интервал	+	±	±	±	±	±	+	0	++
Глюкоза - нарушения	±	±	+++	+++	++	++	0	0	+
Липиды - нарушения	±	±	+++	+++	++	++	0	0	±
Запоры	+	++	+++	++	++	+	0	0	++
Гипотензия	++	0	±	±	++	++	+	+	++
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0	0	0
Увеличение веса	+	+	+++	+++	++	++	0 +	+	++
Гиперпролактинемия	+++	+++	0	±	++	±	±	0	±
Галакторея	++	++	0	0	++	0	0	0	0
Дисменорея	++	++	0	0	++	±	0	0	0
Седация	+++	0 ±	+++	+ ++	+	++	0 +	0	0
ЗНС	±	?	±	±	±	±	?	±	±

0 отсутствуют; ± крайне редко; + редко <1%; ++ иногда <10%; +++ часто >10%; ? нет данных

Клинические последствия гиперпролактинемии

Повышение уровня пролактина в плазме крови приводит к развитию побочных эффектов

В краткосрочной перспективе развиваются:

- галакторея
- дисменорея, вплоть до аменореи (олигоменорея, опсоменорея, гипо- и гиперменорея)
- гинекомастия или нагрубание и болезненность молочных желез
- сексуальные расстройства (снижение либидо, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции)

В долгосрочной перспективе увеличивается риск развития:

- остеопороза
- ИБС
- бесплодия

Распределение атипичных антипсихотиков (АА) по частоте встречаемости гиперпролактинемии

**амисульприд → сульпирид → рисперидон
→ оланзапин → клозапин → кветиапин →
зипразидон → сертиндол →
→ арипипразол**


(Murdoch D., 2006; Liandstrom E., 2006; Henderson D.C., 2008)

Как выявить гиперпролактинемию?

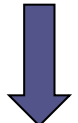
- Анализ крови из вены для определения содержания пролактина

Что делать, если уровень пролактина повышен?

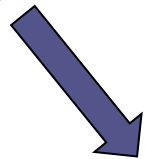
- Обращение к лечащему врачу



1. Изменение в лечении (перевод на другой препарат)



2. Дополнительное обследование (гинеколог, МРТ, маммография, уровни половых гормонов)



3. Назначение коррекционного лечения (препараты, снижающие уровень пролактина)

Исследование уровня пролактина и пролактин-ассоциированной симптоматики при терапии палиперидоном

- Срединное **повышение** сывороточного пролактина отмечалось у 67% пациентов¹
- Потенциально связанные с пролактином **побочные эффекты** (например, аменорея, галакторея, гинекомастия) зафиксированы у 2% пациентов (vs. 1% в группе плацебо). Связь между повышением пролактина и развитием клинической симптоматики полностью не установлена²⁻⁵
- Максимальное **среднее повышение** концентрации сывороточного пролактина обычно наблюдалось на 15 день лечения и сохранялось выше исходных уровней к концу исследования

Схема терапии гиперпролактинемии препаратом бромокриптин

форма выпуска: таблетки по 0,0025
прием препарата осуществляется после еды

Первые 3 дня: по 0,00125 мг (половина таблетки) 2 раза в день (утром и вечером)

С 3-го по 6-й дни терапии: по 0,00125 мг 3 раза в день

С 6-го дня терапии: по 0,0025 мг 2 раза в день (утром и вечером)

Длительность корректирующей терапии составляет 1-3 месяца

Контроль уровня пролактина. При его нормализации рекомендуется поддерживающая терапия 0,00125 один раз в день (вечером)

Расширенные показания к применению корректирующей терапии бромокриптином

- Структура НЭД может включать **клинические** проявления, характерные как для синдрома гиперпролактинемии (галакторея, гинекомастия, нагрубание и болезненность молочных желез, сексуальные дисфункции), так и **метаболические** проявления в виде прибавки веса и нарушения пищевого поведения
- Для назначения **корректирующей терапии** бромокриптином длительность наличия клинической симптоматики и повышения уровня пролактина не имеет принципиального значения
- **Адекватность** проводимой антипсихотической противорецидивной терапии антипсихотиком, обеспечивающая отсутствие эксацербации основного заболевания, социальная **адаптация** пациента и наличие **комплаентности**

Определение избыточной массы тела

- Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле (Body Mass Index – BMI)
- Отношение массы тела (кг) к росту (M^2)
Данные ВОЗ:
 - избыточный вес BMI > 25кг/м²
 - ожирение BMI > 30кг/м²
- Фармакогенное увеличение массы тела:
Повышение массы тела > 5-7% в период приема препарата

Основные факторы риска увеличения массы тела при антипсихотической терапии:

- Биологические и генетические:
 - особенности метаболических процессов
 - предрасположенность к диабету
 - нейрогормональные и нейропептидные изменения

- Клинико-демографические:
 - женский пол
 - молодой возраст
 - низкий вес до начала терапии
 - инертность, негативные симптомы
 - снижение физической активности

- Социальные и поведенческие:
 - изменение социального и экономического статуса
 - изменение поведения
 - малая возможность к обучению

Сравнительная оценка увеличения массы тела при применении антипсихотиков

(данные литературы)

Среднее увеличение массы тела в килограммах:

Клозапин	2,4 – 10
Оланзапин	2,4 – 7,9
Рисперидон	0 – 4,9
Сердолект	1,5 – 3,9
Галоперидол	0,2 – 0,69
Кветиапин	0 – 2,2
Зипразидон	1 – 3
Арипипразол	0,1 – 0,71

Как снизить избыточный вес?

- **Соблюдение диеты** (снизить калорийность пищи до 800-1500 ккал/день):
 - ✓ максимальное ограничение высококалорийных продуктов (богатых жирами и сахаром);
 - ✓ умеренное потребление продуктов из белков и углеводов (крахмал);
 - ✓ свободное потребление низкокалорийных продуктов.
- **Физические нагрузки** (ходьба, плавание и др.).
- **Психологическая поддержка** со стороны членов семьи.
- Применение **фармакологических средств** (по рекомендации врача).

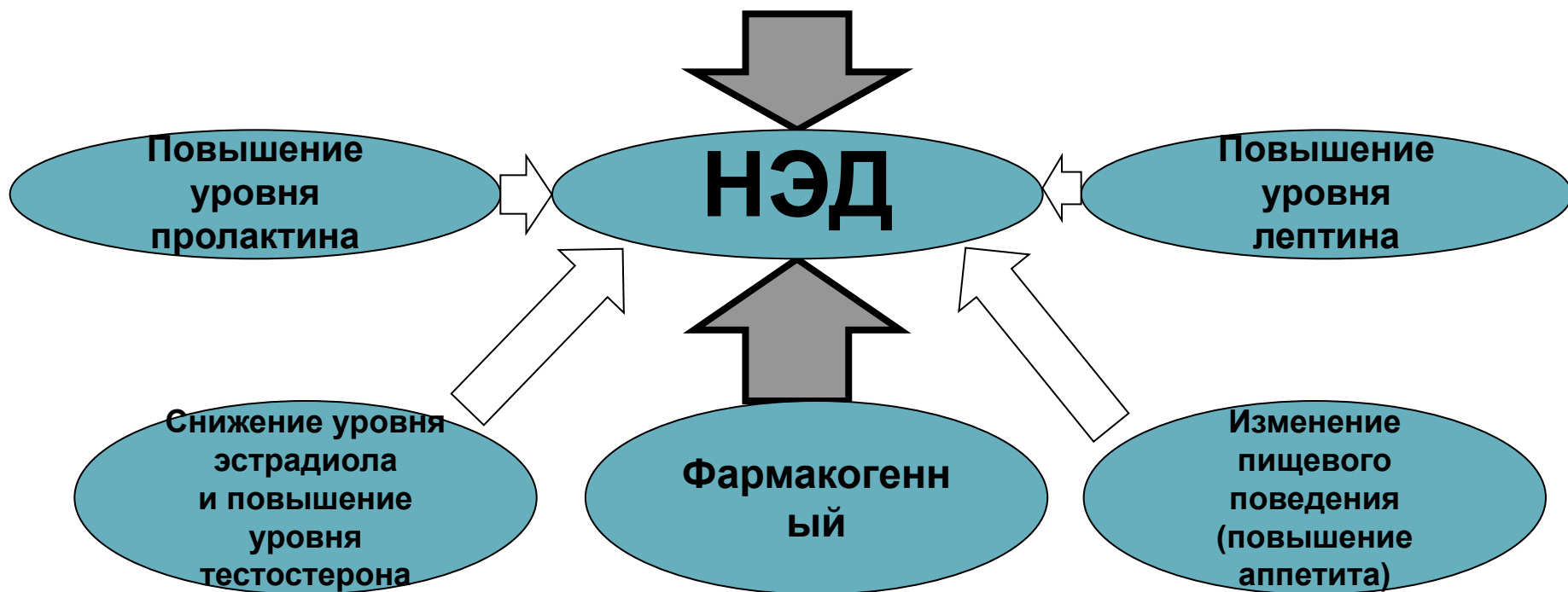
Факторы, влияющие на формирование НЭД у больных при длительной терапии атипичными антипсихотиками

(по данным дисперсионного и корреляционного анализов)



Факторы, влияющие на формирование НЭД у больных при купирующей терапии АА

(по данным корреляционного и дисперсионного анализов)



Основные подходы к профилактике, диагностике и коррекции НЭД при нейролептической терапии

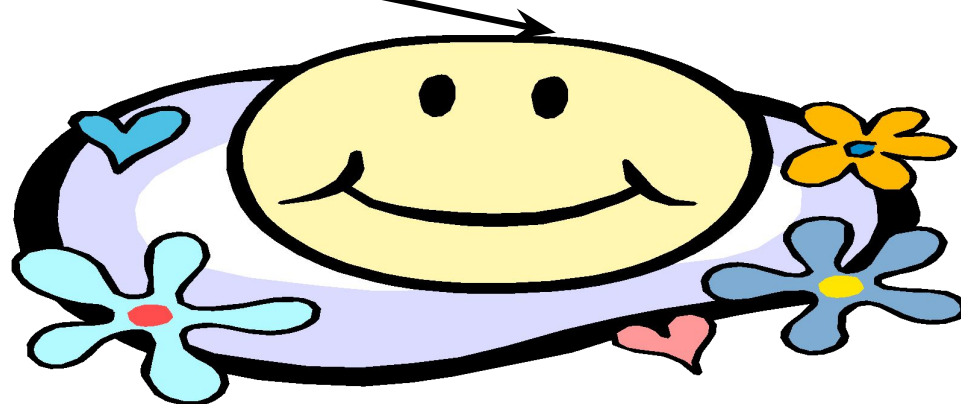


Роль профилактики нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у психически больных

- Информирование пациентов и родственников о возможных НЭД
- Своевременное выявление НЭД
- Учет специфического спектра НЭД, характерных для антипсихотика
- Проведение коррекционных мероприятий



**Соблюдение режима
терапии**



Качество жизни