

Риск формирования эндокринной дисфункции и метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения

Михаил Владимирович Иванов, Виктория Владимировна Становая, Марина Михайловна Зайцева
ФГБНУ «Научный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия
Автор для корреспонденции: Михаил Владимирович Иванов, profmikhailivanov@gmail.com

Резюме

Обоснование: высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении когнитивных дисфункций и негативных симптомов шизофрении, лучший профиль их безопасности в отношении экстрапирамидных симптомов по сравнению с антипсихотиками первого поколения сопровождаются частым возникновением эндокринных и метаболических нарушений, которые могут привести как к низкой приверженности терапии, так и к сокращению продолжительности жизни. Именно этим объясняется необходимость ранней диагностики данных нарушений и разработки терапевтической тактики, ориентированной на минимизацию проявлений эндокринного и метаболического дисбаланса. **Цель исследования:** оценка риска возникновения и выраженности нейроэндокринной дисфункции, метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения. **Пациенты и методы:** обследовано 76 стационарных больных (мужчин — 43 чел. и женщин — 33 чел.) в возрасте от 18 до 70 лет с диагнозом «параноидная шизофрения» (МКБ-10 F20.0) и положительным ответом на проведенные курсы терапии (не менее 30% редукции суммарного балла по шкале PANSS). Сформированы 3 группы больных, получавших монотерапию одним из атипичных антипсихотиков второго поколения (кветиапин, оланзапин, рисперидон). Исследуемые препараты либо назначались впервые при поступлении в стационар, либо пациенты госпитализировались с уже назначенной терапией вышеуказанными препаратами, в связи с обострением состояния осуществлялась коррекция доз. Продолжительность исследования составляла 10 недель (70 дней). Использованы клиничко-психопатологический, психометрический (шкала PANSS, шкала UKU), антропометрический, лабораторный и статистический методы. **Результаты:** установлены различия в показателях уровня пролактина у исследованных больных-респондеров в зависимости от антипсихотика второго поколения, использованного для курса монотерапии. Показатель уровня пролактина при монотерапии рисперидоном составил $M \pm m = 1401 \pm 91$ мкМЕ/мл, что вдвое превысило верхнюю границу физиологической нормы ($M \pm m = 96-637$ мкМЕ/мл). Проявления гиперпролактинемии были меньшими при монотерапии оланзапином ($M \pm m = 781 \pm 52$ мкМЕ/мл). Наиболее низкий уровень пролактина, отвечавший показателям нормы, установлен в группе монотерапии кветиапином ($M \pm m = 422 \pm 48$ мкМЕ/мл). Отмечена устойчивая тенденция к более выраженному повышению пролактина у больных женского пола. Наибольшая статистически значимая прибавка веса ($p < 0,5$) зарегистрирована у больных, получавших монотерапию оланзапином, несколько меньшая при использовании рисперидона и минимальная при приеме кветиапина ($4,9 \pm 1,8$ кг; $3,3 \pm 1,1$ кг и $0,8 \pm 0,3$ кг соответственно). Среднее значение коэффициента атерогенности при завершении курсов монотерапии оланзапином и рисперидоном превышало его нормативный уровень ($3,8 \pm 0,4$ и $3,4 \pm 0,5$ соответственно). **Выводы:** Выявленные изменения эндокринного и метаболического профиля в процессе терапии антипсихотиками второго поколения подтверждают результаты ранее проведенных исследований. В качестве вторичной профилактики рекомендуется регулярный мониторинг антропометрических и лабораторных показателей во время проведения антипсихотической терапии.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотическая терапия, нейроэндокринные расстройства, гиперпролактинемия, компоненты метаболического синдрома, факторы риска, коррекция антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XS0Z 2024 0012)

Для цитирования: Иванов М.В., Становая В.В., Зайцева М.М. Риск формирования эндокринной дисфункции и метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения. *Психиатрия*. 2025;23(1):39–47. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.8; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-40-47>

The Risk of Endocrine Dysfunction and Metabolic Disorders in Patients with Schizophrenia during Therapy with Second-Generation Antipsychotics

Mikhail V. Ivanov, Victoria V. Stanovaya, Marina M. Zaitseva

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Mikhail V. Ivanov, profmikhailivanov@gmail.com

Summary

Background: efficacy of atypical antipsychotics in relation to cognitive functions and negative symptoms of schizophrenia, their better safety profile in relation to extrapyramidal symptoms compared with first-generation antipsychotics, accompanied by the frequent occurrence of endocrine and metabolic disorders, which can lead to both low adherence to therapy and reduction in life expectancy. Early diagnosis of these disorders, as well as the development of therapeutic tactics would minimize manifestations of endocrine and metabolic imbalance. **The aim** of the study was to assess the risk of occurrence and severity of neuroendocrine dysfunction, metabolic disorders in the treatment of patients with schizophrenia with second-generation antipsychotics. **Patients and Methods:** 76 inpatient patients (43 men and 33 women) aged 18 to 70 years with a diagnosis of paranoid schizophrenia (ICD-10 F20.0) and a positive response to the courses of therapy (at least 30% reduction of the total score on the PANSS scale) were examined. 3 groups of patients who received monotherapy with one of the atypical antipsychotics of the second generation (quetiapine, olanzapine, risperidone) were formed. The studied drugs were either prescribed for the first time upon admission, or were already prescribed before, and dose adjustments was carried out due to an exacerbation of the condition. The duration of the study was 10 weeks (70 days). Clinical and psychopathological, psychometric (PANSS, UKU), anthropometric, laboratory and statistical methods were used. **Results:** differences in prolactin levels in the studied respondent patients were established depending on the second-generation antipsychotic used for the course of monotherapy. The index of prolactin level during risperidone monotherapy was $M \pm m = 1401 \pm 91 \mu\text{m/ml}$, which was twice the upper limit of the physiological norm ($M \pm m = 96\text{--}637 \mu\text{m/ml}$). Manifestations of hyperprolactinemia were less with olanzapine monotherapy ($M \pm m = 781 \pm 52 \mu\text{m/ml}$). The lowest prolactin level, which corresponded to the norm, was found in the quetiapine monotherapy group ($M \pm m = 422 \pm 48 \mu\text{m/ml}$). Changes in prolactin levels associated with the gender of patients were found in the form of a stable tendency to a more pronounced increase in female patients. The greatest statistically significant weight gain ($p < 0.5$) was recorded in patients receiving olanzapine monotherapy, slightly less when using risperidone and minimal when taking quetiapine ($4.9 \pm 1.8 \text{ kg}$ $3.3 \pm 1.1 \text{ kg}$ and $0.8 \pm 0.3 \text{ kg}$, respectively). The average value of the atherogenicity coefficient at the end of the courses of monotherapy with olanzapine and risperidone exceeded its normative level (3.8 ± 0.4 and 3.4 ± 0.5 , respectively). **Conclusions:** the changes in the endocrine and metabolic profile confirm the results of previous studies. Regular monitoring of anthropometric and laboratory parameters both before and during antipsychotic therapy is recommended as a secondary prevention.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic therapy, neuroendocrine disorders, hyperprolactinaemia, components of metabolic syndrome, risk factors, correction of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia

Funding: The study was completed within the framework of the state assignment of V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology for 2024-2026 (XS0Z 2024 0012)

For citation: Ivanov M.V., Stanovaya V.V., Zaitseva M.M. The risk of endocrine dysfunction and metabolic disorders in patients with schizophrenia during therapy with second-generation antipsychotics. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(1):39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время оценка результатов применения любого психотропного лекарственного препарата основана на показателях эффективности и безопасности. Принимая эту данность за основу, следует признать, что в области терапии шизофрении в отношении первого достигнут несомненный прогресс. Результаты современных работ убедительно говорят о сравнимой собственно антипсихотической эффективности антипсихотиков первого поколения (т.н. конвенциональных) и препаратов современной генерации, получивших название атипичных антипсихотиков [1]. Кроме того, получен положительный опыт лечения атипичными антипсихотиками негативных, депрессивных

и когнитивных расстройств при шизофрении [2]. Вероятно, основное достоинство этих препаратов в виде расширения спектра психотропной активности объясняется тем, что механизм их действия одновременно направлен как на дофаминовую, так и на серотониновую трансмиссию. Однако этот механизм определяет не только основное терапевтическое действие, но и может приводить к развитию побочных эффектов, в частности повышению веса, что нередко негативно сказывается на приверженности терапии [3, 4]. Из числа иных возможных механизмов, вызывающих увеличение веса, в публикациях отмечено наличие антагонистического эффекта в отношении гистаминовых рецепторов [5], повышение лептина крови, грелина, провоспалительных цитокинов, снижение расхода энергии, связанное

с изменением экспрессии разобщающих белков (UCP-1) в бурой жировой ткани, и снижение экспрессии орексина в гипоталамусе [6]. При рассмотрении проблемы безопасности применения атипичных антипсихотиков основное внимание авторами исследований последних лет уделено не экстрапирамидным нарушениям, а иной разновидности побочных эффектов — нейроэндокринной дисфункции и метаболическим нарушениям [7, 8]. Причина этого состоит в том, что использование атипичных антипсихотиков может чаще сопровождаться возникновением эндокринных и метаболических нарушений, чем при лечении конвенциональными антипсихотиками [8, 9].

Как известно, развитие гиперпролактинемии обусловлено различными факторами. В число физиологических причин ее появления входит беременность и стрессовые реакции. Однако наиболее часто гиперпролактинемия регистрируется при наличии аденомы гипофиза и в процессе применения лекарственных препаратов, в число которых входят антипсихотики. Во втором случае причиной гиперпролактинемии считается нарушение гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений [9, 10]. Показано, что у больных шизофренией, получающих антипсихотические препараты, метаболические и эндокринные нарушения развиваются чаще, чем в общей популяции [11], что осложняет проведение терапии и приводит к невозможности назначения адекватных доз или даже к полной отмене антипсихотиков последних поколений [12, 13]. Наличие именно этой проблемной области указывает на необходимость разработки тактики, ориентированной на минимизацию проявлений эндокринного дисбаланса при проведении современной терапии шизофрении.

Цель исследования: оценка риска возникновения и выраженности нейроэндокринной дисфункции, метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения.

ПАЦИЕНТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед проведением исследования был выполнен обзор литературы в базе данных Elibrary, PubMed. Использовались ключевые слова: schizophrenia, safety of antipsychotic therapy for schizophrenia, neuroendocrine disorders in the treatment of schizophrenia. Критерии включения: рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, полнотекстовые статьи по эндокринным нарушениям при антипсихотической терапии шизофрении и методах ее терапии. Критерии исключения: статьи низкого качества.

В исследование из общей базы данных больных, проходивших стационарное лечение в отделении биологической терапии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, были отобраны 76 пациентов (43 мужчины и 33 женщины). Все исследованные случаи отвечали диагностической

рубрике параноидной формой шизофрении (F20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. Возраст больных на момент включения в исследования находился в пределах от 19 до 44 лет ($M \pm m = 31,2 \pm 4,4$ года). Длительность заболевания составляла от 1 года до 13 лет ($M \pm m = 5,8 \pm 2,8$ года).

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 37 от 11.04.2019).

Ethic aspects

All patients signed the informed consent to take part in a study. The Protocol of study was approved by the Local Ethical committee of V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (protocol #724 from 18.01.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В анализ были включены данные о больных, прошедших завершённые курсы терапии за последние 6 месяцев (22 чел.), а также ранее обследованных в отделении (54 чел.) за период 2017–2018 гг. Информация об этих случаях приведена в одной из наших более ранних публикаций [14]. Согласно разработанному дизайну было проведено открытое наблюдательное исследование с использованием общего протокола. Обследование по этому протоколу было дополнено регистрацией ряда новых показателей, касавшихся эндокринного статуса больных, которые включены в исследование за последний период времени (22 чел.). В процессе обработки были использованы данные только случаев с итоговым положительным эффектом в результате проведенного курса антипсихотической терапии; психический статус всех исследованных больных на момент окончания исследования отвечал показателям терапевтического ответа, приведенным в литературе [14, 15]. Критериями исключения из исследования являлось наличие у больных ранее установленной эндокринной патологии, а также хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии декомпенсации в течение последних 6 месяцев.

В зависимости от использованного в режиме монотерапии базового антипсихотика пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа включала случаи монотерапии кветиапином (25 человек: 16 мужчин и 9 женщин). Пациенты второй группы (15 человек: 7 мужчин и 8 женщин) получали монотерапию оланзапином. Третью группу составили пациенты на монотерапии рисперидоном (26 человек: 15 мужчин и 11 женщин). Исследуемые препараты либо назначались впервые при поступлении в стационар, либо пациенты до госпитализации получали вышеуказанные препараты. При обострении состояния осуществлялась коррекция доз.

Средние суточные дозы антипсихотиков были следующими: при использовании кветиапина $529,9 \pm 79,8$ мг, оланзапина — $16,7 \pm 4,3$ мг и рисперидона — $5,7 \pm 1,2$ мг. Основные клинические параметры, такие как средняя длительность заболевания и количество предшествующих обострений, в исследованных группах были сопоставимы ($p > 0,5$). Продолжительность исследования составляла 70 дней (10 недель), что согласно данным научных публикаций является достаточным временем экспозиции для выявления ранних признаков нейроэндокринных нарушений в процессе психофармакотерапии [16, 17].

В работе применялись клинико-терапевтический, клинико-психопатологический, антропометрический, биохимический и статистический методы. За период исследования было предусмотрено два визита для оценки клинико-лабораторных показателей: 1-й — стартовый (предшествующий началу монотерапии) и 2-й — заключительный (при завершении курса монотерапии). Дважды проводилось психометрическое обследование больных: для оценки эффективности фармакотерапии использовалась шкала PANSS [16], показатели безопасности регистрировались по шкале UKU. Также двукратно осуществлялся забор периферической крови для определения уровня пролактина, глюкозы, липидного спектра и коэффициента атерогенности (Ka), определяющего степень риска развития атеросклероза (показатель нормы Ka = H-DLHDL не больше 3) [18]. Для двукратного мониторингирования комплекса телесных показателей (измерение роста, определение доли жировой ткани, определение доли костной ткани, определение доли мышечной ткани, расчет ИМТ (BMI)) у части больных (22 чел.) использовали прибор OMRON BF 508 (HBF-508-E). Все полученные параметры были введены в компьютерную базу данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На визите 1 показатели уровня пролактина в исследованных группах (монотерапия кветиапином — $395,0 \pm 12,8$ мкМЕ/мл, оланзапином — $402,5 \pm 11,8$ мкМЕ/мл и рисперидоном — $407,8 \pm 14,2$ мкМЕ/мл) не превышали

приведенные в литературе размерности физиологической нормы (96–637 мкМЕ/мл) [9]. На визите 2 в группе монотерапии рисперидоном было установлено двукратное увеличение уровня пролактина ($1401,4 \pm 91,6$ мкМЕ/мл), по сравнению с показателем нормы. В двух других группах на этом визите изменения данного показателя были менее представлены. Так, в группе монотерапии оланзапином усредненный показатель уровень пролактина ($781,1 \pm 52,4$ мкМЕ/мл) примерно только на 1/4 превышал верхнюю границу нормы; в группе монотерапии кветиапином его размерность ($422,2 \pm 48,3$ мкМЕ/мл) существенно не изменилась по сравнению с первоначальной. Дополнительно, что отвечало направленности современных исследований, проводимых в этой области [3, 13], были уточнены показатели уровня пролактина в зависимости от пола исследованных больных. Результаты представлены на рис. 1.

Как следует из рис. 1, на визите 1 уровни пролактина у пациентов, как мужчин, так и женщин, во всех группах не превышали нормативных показателей [17]. Однако к окончанию курсов монотерапии (визит 2) происходило статистически значимое повышение уровня пролактина у мужчин и женщин, принимавших оланзапин или рисперидон (мужчины $p = 0,036$ и $0,031$ соответственно; женщины $p = 0,032$ и $0,029$ соответственно), при этом более значимые изменения концентрации пролактина были зарегистрированы у женщин. Также у больных женского пола из групп монотерапии рисперидоном и оланзапином была установлена тенденция к формированию клинических симптомов, ассоциированных с наличием гиперпролактинемии. Частота их встречаемости в терапевтических группах приведена в табл. 1.

При измерении показателя массы тела было определено, что его среднее значение в группах больных к окончанию исследования (визит 2) ранжировалось. Оно было наибольшим при монотерапии оланзапином, несколько меньшим при использовании рисперидона и минимальным при приеме кветиапина ($4,9 \pm 1,8$ кг; $3,3 \pm 1,1$ кг и $0,8 \pm 0,3$ кг соответственно). Дополнительная регистрация проявлений метаболических расстройств проводилась на основе повторного

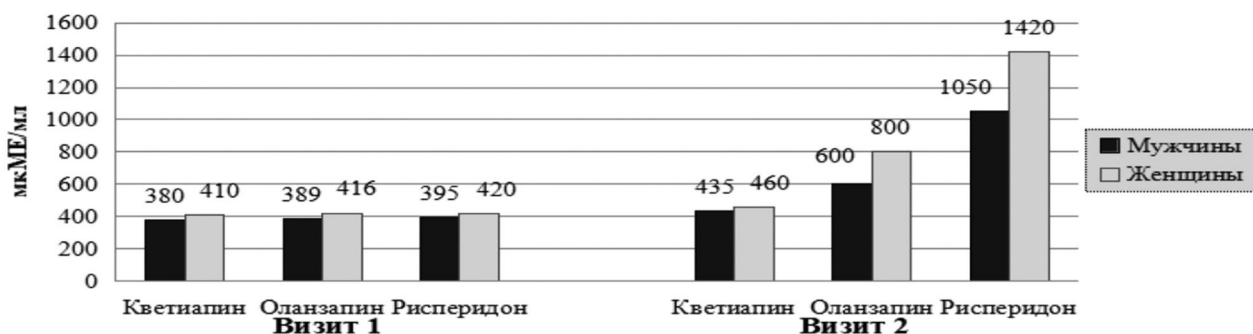


Рис. 1. Динамика показателей уровня пролактина в крови у мужчин и женщин при монотерапии исследованными антипсихотиками

Fig. 1 Dynamics of prolactin levels in blood in men and women during monotherapy with the studied antipsychotics

Таблица 1. Частота эндокринных симптомов гиперпролактинемии в группах больных
Table 1 Frequency of endocrine symptoms of hyperprolactinemia in groups of patients

Используемый антипсихотик для монотерапии/ Antipsychotic used for monotherapy	Эндокринологические показатели/ Endocrinological indicators			
	Снижение либидо/ Decreased libido	Олигоменорея/ Oligomenorrhea	Нагрубание молочных желез/ Engorgement mammary glands	Импотенция/ Impotence
Кветиапин/Quetiapine n (%)	8 (30,3%)	–	–	–
Оланзапин/Olanzapine n (%)	7 (44,5%)	4 (33,6%)	4 (33,6%)	4 (16,4%)
Рisperидон/Risperidone n (%)	12 (47,7%)	14 (52,4%)	5 (21,4%)	8 (31,8%)

Таблица 2. Нарушения метаболизма в группах пациентов
Table 2 Metabolic disorders in groups of patients

Компоненты метаболического синдрома/ Components of metabolic syndrome; n (%)	Общее число больных на монотерапии оланзапином или рisperидоном/ Total number of patients (monotherapy with olanzapine or risperidone) (n = 14)	Число больных на монотерапии кветиапином/ Number of patients on monotherapy with quetiapine (n = 8)
Абдоминальное ожирение/Abdominal obesity	8 (57,4)	1 (13,3)
Гипертриглицеридемия/Hypertriglyceridemia	6 (43,3)	2 (25,0)
Низкий уровень ЛПВП/LowHDL	9 (62,2)	1 (13,3)
Артериальная гипертензия/Arterial hypertension	10 (68,4)	–
Гипергликемия/Hyperglycemia	–	–

мониторирования на визитах показателей состава тела с использованием прибора OMRON BF 508 (HBF-508-E), а также антропометрических и биохимических данных. Это обследование было проведено только у 22 больных, которые прошли курсы антипсихотической монотерапии в течение последнего полугодия. Для последующего анализа данных было применено некоторое перераспределение больных. Первая группа объединяла случаи монотерапии оланзапином или рisperидоном, при завершении которых, что показали приведенные выше данные для этих вариантов лечения на визите 2, были установлены наиболее выраженные проявления абдоминального ожирения. Вторая группа включала случаи монотерапии кветиапином, к окончанию курса лечения препаратом существенного изменения этого показателя не произошло. Полученные данные приведены в табл. 2.

Как следует из данных этой таблицы, сравнение групп по распространенности отдельных компонентов метаболического синдрома показало значимую разницу по частоте встречаемости абдоминального ожирения, нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии при терапии антипсихотиками второго поколения. Среднее значение коэффициента атерогенности на момент визита 2 при приеме кветиапина составило $2,5 \pm 0,4$, что входит в диапазон референсных значений для показателя нормы [16]. Полученные средние величины этого коэффициента при завершении курсов монотерапии оланзапином и рisperидоном превышали его нормативный уровень ($3,8 \pm 0,4$ и $3,4 \pm 0,5$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование подтверждает сохраняющийся приоритет в актуальности разработки наиболее безопасной тактики современной антипсихотической терапии шизофрении. Результаты, полученные на основе данных, касающихся динамики лечебного процесса у больных шизофренией с положительным ответом при проведении монотерапии одним из трех антипсихотиков второго поколения (рisperидоном, оланзапином, кветиапином), со всей очевидностью показали разную степень риска развития проявлений гиперпролактинемии с ассоциированными с ней симптомами, а также метаболических нарушений при назначении той или иной лекарственной формы. Согласно полученным данным, прием рisperидона и оланзапина сопровождается пролактин-повышающим эффектом, который отсутствует при монотерапии кветиапином. При этом более значимые изменения концентрации пролактина были зарегистрированы на фоне приема рisperидона, относящегося к группе пролактин-повышающих антипсихотиков и вызывающего, по многочисленным наблюдениям, более выраженные эндокринные нарушения, нежели оланзапин и кветиапин [19–23]. Отдельного внимания заслуживают установленные различия в уровне пролактина, сопряженные с полом больных, в виде устойчивой тенденции к его повышению как у мужчин, так и у женщин, с более значимыми изменениями концентрации пролактина и более частым наличием пролактин-ассоциированных нарушений у больных шизофренией женского пола.

Полученные результаты согласуются с данными, ранее полученными в исследовании Е.Г. Корнетовой с соавт. (2019), о повышении концентрации пролактина как у мужчин, так и у женщин с более выраженными его отклонениями у последних [24].

В отношении риска развития собственно метаболических расстройств при проведении антипсихотической терапии полученные нами результаты имеют определенное разногласие с проведенными ранее исследованиями. Меньшая опасность их появления при монотерапии кветиапином, установленная в настоящем исследовании, не подтверждает результаты ранее проведенной работы при использовании аналогичных препаратов второй генерации [25]. Более того, серьезного внимания заслуживает мнение авторов, полагающих, что прием большей части антипсихотических препаратов, входящих в первую и вторую генерацию, как правило, приводит к развитию висцерального ожирения и повышает риск развития метаболического синдрома [26]. Поэтому следующая задача, решавшаяся в процессе настоящего исследования, состояла в определении рекомендаций по оптимизации терапевтического процесса, ориентированных на показатели безопасности применения антипсихотических средств у больных шизофренией.

На основании результатов как настоящего исследования, так и полученных нами ранее [4, 14], а также рекомендаций, обнаруженных в базе данных Elibrary, PubMed [17, 27–30] по коррекции гиперпролактинемии, формирующейся при проведении психофармакотерапии, предлагается следующий алгоритм коррекции этих проявлений в период купирующей антипсихотической терапии шизофрении. Он предусматривает определенную вариативность проведения корректирующих мероприятий с переходом от одного варианта к другому при неэффективности предыдущего. Предложены следующие последовательные этапы: снижение дозы антипсихотического средства, вызывающего гиперпролактинемия; перевод на пролактин-нейтральный антипсихотик; добавление к текущей терапии антипсихотика третьего поколения (арипипразол, карипразин); добавление к текущей терапии агониста дофамина (бромкриптин, каберголин); добавление к текущей терапии препаратов других групп (топирамат, метформин, витамин B6).

В свою очередь, при выявлении метаболических нарушений, спровоцированных приемом антипсихотиков, также является целесообразным переход на антипсихотический препарат с отсутствием или минимальной способностью вызывать такие неблагоприятные метаболические эффекты, либо продолжение приема поддерживающей терапии в минимальной эффективной дозе [31]. В другой стратегии, направленной на устранение лекарственных метаболических нарушений, рассматривается возможность использования с целью аугментации антипсихотической терапии препаратов, назначаемых при сахарном диабете II типа, в частности метформина. Перспективность такого

присоединения подтверждается результатами мета-анализа 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1215 пациентов с шизофренией (592 в группе метформина и 623 в группе плацебо), согласно которым дополнительный прием метформина значительно превосходил плацебо в отношении снижения массы тела, ИМТ, уровня холестерина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, повышения холестерина ЛПВП [32]. Вместе с тем, несмотря на доказанную в многочисленных исследованиях эффективность метформина при метаболических нарушениях, обусловленных антипсихотиками, применение препарата до настоящего времени ограничено ввиду отсутствия этой формы корректирующей терапии в утвержденных нормативных инструкциях.

В качестве дополнения ко всему вышесказанному следует отметить, что, учитывая высокий риск эндокринных и метаболических нарушений, связанных с проведением антипсихотической терапии, совершенно необходим динамический контроль показателей физического состояния больных, получающих лечение антипсихотиками второго поколения.

ВЫВОДЫ

Выявленные в настоящем исследовании изменения эндокринного и метаболического профиля в процессе терапии антипсихотиками второго поколения подтверждают результаты ранее проведенных исследований об их высокой распространенности у пациентов, страдающих шизофренией. Признание и изучение эндокринных и метаболических рисков антипсихотиков, а также методов их мониторинга и прогнозирования являются важной частью психиатрической науки и практики. В качестве вторичной профилактики рекомендуется регулярный мониторинг антропометрических и лабораторных показателей во время проведения антипсихотической терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Качанов ДА, Усов СА, Молчанов ИИ. Сравнительная фармакологическая характеристика отдельных антипсихотических средств. *Уральский медицинский журнал*. 2019;5(183):173–177. doi: 10.25694/URMJ.2019.15.35
Kachanov DA, Usov SA, Molchanov AI. Comparative pharmacological characterization of selected antipsychotic agents. *Ural Medical Journal*. 2019;5(183):173–177. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2019.15.35
2. Кравченко ИВ, Чижиков ИИ, Львов НН. Сравнительный анализ эффективности нейролептиков у больных параноидной шизофренией с тоническим типом дефекта и несущими аутоагрессивными действиями, находящихся на принудительном лечении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(2):59–64.

- Kravchenko IV, Chizhikov AI, Lvov NN. Comparative analysis of the effectiveness of neuroleptics in paranoid schizophrenia patients with tonic type of defect and non-suicidal autoaggressive actions under compulsory treatment. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(2):59–64. (In Russ.).
3. Антохин ЕЮ, Васильева АВ, Антохина РИ. Клиническая эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование карипразина и оланзапина при терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(1):11–23. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003
Antokhin EY, Vasilieva AV, Antokhina RI. Clinical efficacy, tolerability and effect of cariprazine and olanzapine on social functioning in the therapy of patients with depressive syndrome after the first episode of schizophrenia. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(1):11–23. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003
 4. Становая ВВ, Иванов МВ. Стратегии коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(1):20–31. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003
Stanovaya VV, Ivanov MV. Strategies for correction of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(1):20–31. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003
 5. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007;104(9):3456–3459. doi: 10.1073/pnas.0611417104
 6. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol*. 2019 Feb 5;844:231–240. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.003
Epub 2018 Dec 7. PMID: 30529195.
 7. Филилеева ОВ, Мосолов СН. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(3):36–44. doi: 10.21265/PSYPH.2019.49.35981
Filileeva OV, Mosolov SN. Equivalent dosages of antipsychotic drugs. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(3):36–44. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2019.49.35981
 8. Скрыбин ВЮ, Масыкин АВ, Назимова СВ. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор». *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(2):66–72. doi: 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72
Skryabin VY, Masyakin AV, Nazimova SV. Pharmacoepidemiologic study of safety of antipsychotic drugs based on the analysis of spontaneous reports on the data of “Pharmacovigilance” subsystem. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2023;32(2):66–72. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72
 9. Доровских ИВ, Павлова ТА, Горобец ЛН. Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы. *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2021;23(3):56–61.
Dorovskikh IV, Pavlova TA, Gorobets LN. Neuroendocrine sanogenesis during long-term psychopharmacotherapy: predictors and basic mechanisms. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy. Gannushkin journal*. 2021;23(3):56–61. (In Russ.).
 10. Абрамичева ПА, Смирнова ОВ. Изоформы рецептора пролактина как основа тканеспецифического разнообразия его эффектов в норме и патологии. *Биохимия*. 2019;84(4):461–480. doi: 10.1134/S0320972519040018
Abramicheva PA, Smirnova OV. Prolactin receptor isoforms as a basis for tissue-specific diversity of its effects in norm and pathology. *Biochemistry*. 2019;84(4):461–480. (In Russ.). doi: 10.1134/S0320972519040018
 11. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:215–220. doi: 10.4088/jcp.v60n0402
 12. Евсегнеев РА. Метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):146–154. doi: 10.34883/PI.2020.11.1.014
Evsegneevev RA. Metabolic side effects of antipsychotic treatment. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020;11(1):146–154. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2020.11.1.014
 13. Балашова АВ, Мамлеева ДВ, Мачехина ЛВ, Дудинская ЕН. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(4):431–441. doi: 10.14341/omet12935
Balashova AV, Mamleeva DV, Machekhina LV, Dudinskaya EN. Metabolic consequences of antipsychotic therapy: state of the problem and possible solutions. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(4):431–441. (In Russ.). doi: 11.4341/omet12935
 14. Чомский АН. Характер нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией с положительным ответом на терапию атипичными антипсихотиками. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2008;2(49):118–119.
Chomsky AN. The nature of neuroendocrine dysfunctions in patients with schizophrenia respondent to atypical antipsychotics therapy *Siberian herald of psychiatry and addiction psychiatry*. 2008;2(49):118–119.
 15. Колесникова ГС, Малышева НМ, Зураева ЗТ, Никанкина ЛВ, Мельниченко ГА. Определение

- референсных интервалов пролактина для различных возрастных групп. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):16–23. doi: 10.14341/probl13095
- Kolesnikova GS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Melnichenko GA. Determination of prolactin reference intervals for different age groups. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):16–23. (In Russ.). doi: 10.14341/probl13095
16. Мосолов СН. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001:238. Mosolov SN. Scales of psychometric assessment of schizophrenia symptomatology and the concept of positive and negative disorders. М., 200:238. (In Russ.).
 17. Kay SR, Fiszbain A, Opler LA. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13:261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
 18. Назаренко ГИ, Андропова ОВ. Алгоритмическая модель оптимизации лабораторной диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(4):46–50. Nazarenko GI, Andropova OV. The algorithmic model of laboratory diagnostics optimization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(4):46–50. (In Russ.).
 19. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):133–153. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.133
 20. Byerly M, Suppes T, Tran QV. Clinical implications of anti-psychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:639–661. doi: 10.1097/jcp.0b013e31815ac4e5
 21. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics — a review. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010;25:281–297. doi: 10.1002/hup.1116
 22. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:830–837. doi: 10.3109/00048674.2011.589044
 23. Горобец ЛН, Мазо ГЭ. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017;(1):63–69. Gorobets LN., Mazo GE. Hyperprolactinemia during application of second-generation antipsychotics: the principles of prevention, diagnosis and correction. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;(1):63–69. (In Russ.).
 24. Корнетова ЕГ, Тигунцев ВВ, Корнетов АН, Гончарова АА, Лобачева ОА, Давыдов АА, Хардикова СА, Иванова СА, Семке АВ. Половые различия в клинических особенностях антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):62–71. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-62-71
 25. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya VV, Boiko AS, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome. *Front. Psychiatry*. 2019;10:803. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00803
 26. Дубровская ВВ, Корнетова ЕГ, Меднова ИА, Дмитриева ЕГ, Лебедева ЕВ, Корнетов АН, Семке АВ. Висцеральное ожирение у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом, получающих антипсихотическую терапию. *Психическое здоровье*. 2019;12:10–15. doi: 10.25557/2074-014X-2019-12-10-15
 27. Dubrovskaya VV, Kornetova EG, Mednova IA, Dmitrieva EG, Lebedeva EV, Kornetov AN, Semke AV. Visceral obesity in patients with schizophrenia and associated metabolic syndrome receiving antipsychotic therapy. *Psikhicheskoye zdorovie [Mental Health]*. 2019;12:10–15. (In Russ.). doi: 10.25557/2074-014X-2019-12-10-15
 28. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin. Psychiatry*. 2004;65(1):57–61. doi: 10.4088/jcp.v65n0109
 29. Jen YW, Hwang TJ, Chan HY, Hsieh MH, Liu CC, Liu CM, Hwu HG, Kuo CH, Lin YT, Chien YL, Chen WJ. Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: A biomarker for rebound in psychotic symptoms. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):552–558. doi: 10.1186/s12888-020-02957-7
 30. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(6):787–800. doi: 10.1517/13543784.11.6.787
 31. Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose- insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175:1–6. doi: 10.1007/s00213-004-1922-7
 32. Jiang WL, Cai DB, Yin F, Zhang L, Zhao XW, He J, Ng CH, Ungvari GS, Sim K, Hu ML, Zheng W, Xiang YT. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):117. doi: 10.1038/s41398-020-0785-y PMID: 32327628; PMCID: PMC7181777.

Сведения об авторах

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Виктория Владимировна Становая, младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

vika06.95@mail.ru

Марина Михайловна Зайцева, лаборант-исследователь, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6055-1037>

46017@mail.ru

Information about the authors

Michail V. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief scientific officer, Head of the Department, Department of Biological Therapy for Mentally ill, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Victoria V. Stanovaya, junior researcher, Department of Biological Therapy for Mentally ill, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

vika06.95@mail.ru

Marina M. Zaitseva, laboratory assistant researcher, Department of Biological Therapy for Mentally ill, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6055-1037>

46017@mail.ru

Вклад авторов

Иванов М.В. — формулирование идеи статьи, создание и редактирование рукописи, наблюдение за выполнением исследования

Становая В.В. — разработка программного обеспечения, получение данных и их верификация, подготовка рукописи

Зайцева М.М. — получение экспериментальных данных, подготовка рукописи

Authors' contribution

Michail V. Ivanov — conception, writing draft, methodology, project administration, editing

Victoria V. Stanovaya — data acquisition, analysis and writing the original draft

Marina M. Zaitseva — data acquisition, analysis and writing the original draft

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

The authors declare no apparent or potential conflict of interests.

Дата поступления 13.06.2024 Received 13.06.2024	Дата рецензирования 24.11.2024 Revised 24.11.2024	Дата принятия к публикации 26.11.2024 Accepted for publication 26.11.2024
--	--	--