

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Р.А.ЕВСЕГНЕЕВ

ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА В РАБОТЕ ПСИХИАТРА

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.89:616.4 (075.9)

ББК 56.14:54.15. я73

Е 25

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 6 от 12.05.2017

Автор:

заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, д.м.н., профессор *Р.А. Евсегнеев*

Рецензенты:

кафедра психиатрии и медицинской психологии БГМУ
заместитель директора по медицинской части РНПЦ психического здоровья,
к.м.н. С.И. Осипчик

Евсегнеев Р.А.

Е 25 Эндокринные расстройства в работе психиатра учеб.-метод. пособие.
/Р.А. Евсегнеев. – Минск: БелМАПО, 2017 – 28 с.
ISBN 978-985-584-140-2

Учебно-методическое пособие посвящено предупреждению, раннему выявлению и лечению эндокринных нарушений, часто сочетающихся с психическими расстройствами, а также возникающих в процессе психофармакотерапии – ожирению, гиперпролактинемии и сахарному диабету

УДК: 616.89:616.4 (075.9)

ББК 56.14:54.15. я73

1. Введение. Что делает проблему выявления и лечения эндокринных нарушений в работе психиатра все более актуальной. Важность проблемы сопутствующих психических расстройств для врача-эндокринолога

За последние 3-4 десятилетия возможности лечения психических заболеваний значительно расширились. Если на ранних этапах психофармакологической эры (1950-е – 1960-е гг.) основной целью лечения психических расстройств было купирование острых психотических состояний, а в 1970-е успехом считалось удержание пациента более-менее длительный период времени вне очередного обострения, то сегодня вполне достижимой целью считается состояние, при котором пациент способен вернуться к полноценному социальному, профессиональному и семейному функционированию. Возможность вернуть пациента, страдающего серьезным хроническим душевным заболеванием – в частности, шизофренией и близкими к ней расстройствами – к доболезненному уровню функционирования сегодня стала уже вполне реальной лечебной перспективой, что нашло свое отражение в современной концепции ремиссии.

Такая смена ориентиров проявилась также и в том, что длительность лечения психотропными препаратами – антипсихотиками, антидепрессантами, нормотимиками – в целом существенно возросла; это касается прежде всего периодов противорецидивного и профилактического лечения, которые часто продолжаются годами.

Важнейшим звеном в этом процессе стал приход в практику в 1970 -1990 гг. атипичных антипсихотиков (антипсихотиков нового поколения), которые существенно изменили представления о терапевтических возможностях при ряде форм психической патологии – прежде всего шизофрении, шизоаффективном и биполярном аффективном расстройстве. В 1980-1990-е гг. атипичные антипсихотики в значительной степени вытеснили традиционные (классические, типичные) нейролептики из повседневной практики - сегодня на долю атипичных препаратов в большинстве стран Европы приходится 90-95% всего объема антипсихотической терапии.

Это в свою очередь привело к изменениям частоты и характера побочных эффектов и осложнений в ходе лечения. Так, начиная с 1960 гг. на протяжении 2-3 десятилетий внимание психиатров было сконцентрировано на экстрапирамидных побочных эффектах – поскольку они, во-первых, являются самыми частыми при использовании типичных нейролептиков (возникают в той или иной степени у 50-70% пациентов), во-вторых, появляются уже в самом начале приема препарата, и, в-третьих, доставляют наибольшие неприятности для пациента и видны наиболее отчетливо [6,8,12].

Поэтому другим побочным эффектам и осложнениям психофармакотерапии – в частности, эндокринным и обменным нарушениям внимания долгое время почти не уделялось. Так, даже в наиболее полных и авторитетных отечественных руководствах по лечению психических расстройств конца 1980-х гг. [1] этим нарушениям в целом посвящено лишь несколько строк, а в отношении отдельных психотропных препаратов данная вообще не обсуждалась. Тенденция эта, хотя уже и не с той степенью выраженности, сохраняется в учебной литературе постсоветских стран и до настоящего времени. Сложившемуся положению дел способствовало и то, что приход атипичных антипсихотиков на смену классическим в отечественную практику произошел с некоторой задержкой.

В то же время переход на все более широкое использование атипичных антипсихотиков в корне изменил структуру побочных эффектов и тактику врача при психофармакотерапии – экстрапирамидные побочные эффекты стали встречаться намного реже и в значительной степени утратили свою актуальность, тогда как роль метаболических и эндокринных нарушений намного возросла. Если раньше молодых психиатров учили, прежде всего, выявлять развитие экстрапирамидных побочных эффектов и поздней дискинезии, то сегодня их учат следить за развитием метаболического синдрома у пациентов, получающих атипичные антипсихотики [8], а весы и сантиметровая лента стали необходимыми инструментами в повседневной работе психиатра.

Актуальность обсуждаемой проблемы будет и далее возрастать, поскольку использование атипичных антипсихотиков будет и далее расширяться, внимание к длительному противорецидивному лечению психозов и аффективных нарушений расти, как и требования к качеству жизни пациентов в ходе его проведения.

Проблема взаимосвязи психических и эндокринных нарушений имеет и оборотную сторону, очень важную в повседневной работе врача-эндокринолога, как и вообще врача-интерниста – выявление и лечение психических расстройств, сопутствующих той или иной соматической патологии. Проблема эта в отечественной системе организации помощи также, на наш взгляд, пока явно недооценивается – хотя и не вызывает сомнений то, что коморбидные психические расстройства (например, депрессия при сахарном диабете) оказывает большое, часто решающее влияние на комплаенс, приверженность пациента лечению, полноту выполнения им лечебного плана, особенности поведения и т.д. – а значит, на течение, развитие осложнений и отдаленный исход болезни [4]. Проблема эта имеет и экономическую сторону – вполне очевидно, что лечение пациентов эндокринолога с сопутствующей психической патологией обходится намного дороже.

Все перечисленные обстоятельства делают обсуждаемую здесь проблему высоко актуальной как для психиатрической службы, так и практического здравоохранения в целом.

Цель настоящих методических рекомендаций – обсудить взаимосвязь психических расстройств и осложнений в ходе психофармакотерапии для трех наиболее частых и важных в этом плане форм эндокринной патологии – ожирения (метаболического синдрома), гиперпролактинемии и сахарного диабета.

2. Метаболический синдром, ожирение, фармакогенное повышение веса

2.1 Определение терминов, критерии, частота

Увеличение веса в ходе лечения нейролептиками было описано еще в начале 1960-х гг. – то есть в самом начале психофармакологической эры, однако существенного внимания к себе тогда не вызвало. Проблема эта приобрела актуальность гораздо позднее – в 1980-1990-е гг., причинами чего стали:

- во-первых, все более широкое применение атипичных антипсихотиков (прежде всего клозапина, оланзапина и рисперидона), при использовании которых экстрапирамидные побочные эффекты отошли на задний план, тогда как повышение веса стало встречаться намного чаще, чем при лечении традиционными нейролептиками;

- во-вторых, повышение требований к безопасности препаратов и качеству жизни пациента в ходе психофармакотерапии;

- в-третьих, значительное повышение интереса к проблеме избыточного веса в обществе в целом, связанное, в свою очередь, с изменениями в характере питания, стиля жизни, представлений о красоте человеческого тела и т.д.; как известно, к 2003-2004 гг. в США избыточным весом страдал уже каждый второй (что составило 97 млн. жителей), а ожирением – каждый третий (32,2%) взрослый [10, 19-20].

Метаболический синдром включает в себя наряду с абдоминальным ожирением также резистентность к инсулину, повышенный уровень триглицеридов и повышение артериального давления.

Ожирение – это патологическое состояние, характеризующееся избыточным содержанием в организме жировой ткани. Для его диагностики используется величина индекса массы тела (ИМТ) – отношение веса тела в килограммах к квадрату роста в метрах:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

По критериям ВОЗ, нормальным считается вес при ИМТ от 18,5 до 25 кг/м², избыточным - при ИМТ >25, ожирение диагностируется при ИМТ >30,0 кг/м². Ожирению 1 степени соответствует ИМТ от 30,0 до 34,9, 2 степени – от > 35,0 до 39,9 и 3 степени – 40,0 кг/м² и более [3,11,19]. При этом выделяют «верхний» (центральный, абдоминальный, висцеральный) и «нижний» (ягодично-бедренный) типы ожирения. Об абдоминальном типе ожирения свидетельствует увеличение окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин; измерение производят обычной сантиметровой лентой, которую располагают на середине расстояния между реберной дугой и крылом подвздошной кости (но не на уровне пупка, так как он при ожирении может быть смещен относительно линии талии) [3,6].

Ожирение, особенно его «верхний», абдоминальный тип значительно повышает риск ряда метаболических осложнений и коморбидных заболеваний – прежде всего ишемической болезни сердца и коронарных катастроф, артериальной гипертензии, инсультов, сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности и дислипидемии, остеоартрита, желчекаменной болезни, ночного апноэ, а также рака молочной железы, простаты и толстого кишечника. Уровень смертности при этом резко возрастает – так, значительное увеличение риска смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями обнаруживается уже при ИМТ более 25,0 у женщин и более 26,5 у мужчин, а наиболее заметная связь между ожирением и смертью от любых причин найдена у мужчин и женщин с максимальным весом (ИМТ >40) [6,19].

Избыточная масса тела и ожирение у больных психическими расстройствами в целом встречается в полтора-два раза чаще, чем в среднем в популяции – так, например, в США в 40-65% и 40-54% соответственно [3]. К формам психической патологии, чаще других связанных с ожирением относятся нервная булимия и компульсивное переедание, атипичная депрессия, биполярное аффективное и шизоаффективное расстройство, шизофрения, а также некоторые формы расстройств личности. В частности считается, что около 25% случаев ожирения в общей популяции обусловлены наличием расстройств настроения [11].

Повышенная распространенность ожирения среди больных шизофренией отмечалась еще до начала эры психофармакотерапии, однако все более широкое использование атипичных антипсихотиков в последние десятилетия резко повысило актуальность этой проблемы.

Фармакогенным увеличением веса принято считать побочный эффект психотропного препарата в виде повышения массы тела более, чем на 5-7% от первоначального в период его применения, приводящий к различным медицинским проблемам и/или отказу от продолжения его приема [6, 11].

Частота этого побочного эффекта в повседневной практике психиатра сегодня весьма высока, но отечественными специалистами до сегодняшнего дня явно недооценивается. Так, опрос 441 пациента, получающих лечение антипсихотиками из Великобритании, Италии, Испании и Германии у 60% из них обнаружил повышение веса, причем 54% из них именно это считали наиболее трудным для исправления побочным эффектом [6].

В то же время в отечественной практике диагноз фармакогенного ожирения по традиции ставится довольно редко – так, нами при изучении более 200 историй болезни больных стационара, получающих психофармакотерапию, он был обнаружен лишь в 2 случаях (менее 1%). Отметим также, что этому осложнению в отечественных «Клинических протоколах оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами» 2011 г. [5] посвящен лишь один короткий абзац и не содержится каких-либо рекомендаций по выбору в связи с этим тех или иных психотропных препаратов.

2.2 Механизмы

Факторы, способствующие увеличению веса в ходе психофармакотерапии можно разделить на 4 основные группы [6]:

- факторы биологические (нейрохимические) и генетические;
- факторы клинико-демографические - женский пол, молодой возраст, низкий вес до начала лечения;
- факторы окружающей среды и поведенческие особенности – питание с преобладанием жирной пищи и другие вредные пищевые привычки, бытовой стресс, низкая физическая активность, снижение социального и экономического положения;
- факторы, связанные с болезнью – шизофренией, депрессией, биполярным аффективным расстройством (БАР) и др.

Биологические механизмы набора веса в целом связаны с изменениями в работе нейромедиаторных систем головного мозга в ходе психофармакотерапии. Наиболее значительную роль при этом играют блокада антипсихотиками D₂-дофаминовых и H₁-гистаминовых рецепторов, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и вызванное этим повышением уровня кортизола, снижение чувствительности нейронов насыщения в гипоталамусе, вызываемая препаратами гиперпролактинемия, а также влияние психотропных средств на другие нейромедиаторные системы мозга – прежде всего серотонинергическую и норадренергическую, которые принимают непосредственное участие в регуляции пищевого поведения. Поэтому вполне понятно, что набор веса в ходе лечения в решающей степени зависит от рецепторного профиля препарата – вес повышают препараты с высоким сродством

прежде всего к гистаминовым H_1 , мускариновым M_1 , серотониновым $5HT_{2a}$ и $5HT_{2c}$ – рецепторам [6,10].

Вероятно, на склонность к набору веса в ходе психофармакотерапии могут влиять также генетические факторы – в частности, генетический полиморфизм для генов $5-HT_{2c}$ и лептина [19]. У пациентов с психотическими расстройствами при лечении антипсихотиками к числу факторов, обуславливающих набор веса могут относиться также генетические варианты генов 5-гидрокситриптамин- $2C$ и адренергических альфа- 2α -рецепторов [19].

Вполне понятно, что свой вклад при этом вносят и ряд других факторов – таких, как наличие негативной симптоматики при шизофрении в виде апатии, абулии, ослаблении мотивации и побуждений, сидячий образ жизни, двигательная заторможенность при депрессии, социальная изоляция, госпитализм и т.д.

2.3 Препараты

Изучение этого побочного эффекта психофармакотерапии у того или иного препарата сопряжено с целым рядом методических трудностей. Так, пациенты перед началом исследования имеют разный первоначальный вес, поэтому величина прибавки будет относительна. Кроме того, на вес пациента влияют много других факторов, помимо препарата – диета, подвижность, особенности обменных процессов и т.д. Наконец, длительность таких наблюдений должна быть весьма значительной – не менее 3-4 месяцев, в среднем около года, а еще лучше - 2-3 года.

Несмотря на это, к настоящему времени накоплен обширный материал по способности вызывать прибавку веса в ходе лечения для различных психотропных препаратов. Наиболее полно из них изучены типичные (хлорпромазин, галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин, тиоридазин) и атипичные (клозапин, оланзапин, зисперидон, сертиндол, кветиапин, арипипразол) антипсихотики, в меньшей степени - трициклические и серотониновые антидепрессанты, соли лития и другие нормотимики. Значительное большинство исследований в этой области сегодня посвящены атипичным антипсихотикам [2,6,13,19].

Коротко суммировать накопленные при этом данные можно следующим образом:

- * Нейролептики / антипсихотики при длительном приеме в целом повышают вес существенно больше, чем антидепрессанты.

- * Традиционные нейролептики с седативным действием (хлорпромазин, тиоридазин, хлорпротиксен) повышают вес больше, чем традиционные нейролептики с антипсихотическим действием (галоперидол, трифлуоперазин).

- * Атипичные антипсихотики в целом повышают вес существенно больше, чем традиционные, хотя различные препараты этой группы значительно отличаются в этом плане между собой.

- * Степень увеличения веса обратно пропорциональна его величине до начала лечения – то есть чем меньше весил пациент на начальном этапе, тем больше будет процент увеличения массы тела в ходе лечения и наоборот

- * Учет этого побочного эффекта очень важен для успеха психофармакотерапии в целом, особенно на этапе долечивания и противорецидивного лечения, так как существенно влияет на выбор препарата, комплаенс, соматическое здоровье и качество жизни пациента.

2.3.1 Антипсихотики

Обсуждаемая проблема наиболее актуальна и полнее всего изучена именно для этой группы психотропных препаратов – проведено большое число длительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований в отношении различных классических и атипичных антипсихотиков [2-3,6,13,19].

Актуальность ее обусловлена, прежде всего, тем, что с приходом атипичных антипсихотиков метаболические нарушения и, в частности, увеличение массы тела, стало доминирующим побочным эффектом, вытеснив с этой позиции экстрапирамидные побочные эффекты. С приходом в практику в конце 1970-х - начале 1980-х гг. клозапина и затем в 1996 г. оланзапина и все более широким их использованием проблема метаболических нарушений при антипсихотической терапии вышла на первый план в практической работе психиатра, в том числе и в нашей стране.

При этом повышение массы тела в ходе лечения важно не только в плане качества жизни и комплайенса, но и тем, что намного повышает риск большого числа соматических заболеваний – прежде всего гипертонической болезни, ИБС, инсульта, сахарного диабета 2-го типа, желчекаменной болезни, рака эндометрия, молочной железы, простаты, толстого кишечника, остеоартритов и др. Вместе с тем, именно увеличение массы тела при терапии антипсихотиками является наиболее трудным для коррекции побочным эффектом [3,6,19].

По своей способности повышать вес разные антипсихотические препараты резко отличаются, иногда на порядок. Из числа традиционных нейролептиков наиболее существенную прибавку в весе дают хлорпромазин и тиоридазин, тогда как почти не повышают вес галоперидол, флуфеназин (модитен-депо) и трифлуоперазин.

Из числа атипичных антипсихотиков уверенно лидируют клозапин и оланзапин, за ними с заметным отрывом следуют рисперидон и сертиндол; в гораздо меньшей степени это происходит при лечении амисульпридом и кветиапином [2]. Так, в частности, прибавка в весе после 14 недель лечения составила: для оланзапина – 7,1%, клозапина – 6,3%, рисперидона – 2,8% и галоперидола – 0,3% от первоначального [13].

Анализ публикаций по атипичным антипсихотикам дает следующие показатели увеличения масса тела в течение первого года терапии: для клозапина – от 5,3 до 11,3 кг, оланзапина – от 4,2 до 11,8 кг, рисперидона – от 2,0 до 6,4 кг и для кветиапина – от 2,8 до 5,6 кг [3].

К числу атипичных антипсихотиков, не дающих или почти не дающих метаболических нарушений и увеличения веса в ходе лечения относятся zipразидон и арипипразол; при лечении арипипразолом вес даже снижается. Это же нередко происходит на фоне приема кветиапина – в одном из исследований при этом на 6, 12 и 18 мес. приема происходило снижение веса и к 18 мес. терапии пациенты с увеличением веса отсутствовали [2].

К увеличению веса более предрасположены дети и подростки (в частности, на фоне лечения рисперидоном), а также пациенты с БАР. Увеличение массы тела в целом наиболее выражено в первые недели и месяцы лечения, затем процесс замедляется. Однако на разных антипсихотиках процесс этот имеет свои особенности – так, например, если для рисперидона набор веса продолжается

первые 8 недель и затем выходит на плато, то для оланзапина для этого может потребоваться 30 недель и более [19].

Степень прибавки в весе часто обратно пропорциональна его величине перед началом лечения – то есть чем меньше был вес пациента, тем больше будет относительная его прибавка и наоборот [3].

Повышению веса способствует полипрагмазия – например, прием антипсихотика совместно с солями лития или вальпроатами; набор веса при комбинации рисперидона с дивальпроатом натрия в два раза выше, чем при монотерапии рисперидоном [19].

Таким образом, различные нейрорептики/ антипсихотики по их способности вызывать прибавку веса в ходе лечения в убывающей последовательности можно расположить следующим образом [2-3,6,8,10-11]:

Оланзапин > клозапин > тиоридазин > хлорпромазин > рисперидон > кветиапин > амосульприд > галоперидол > трифлуоперазин > zipразидон > арипипразол.

Необходимо также отметить, что увеличение веса вполне может сочетаться с высокой эффективностью антипсихотика и психофармакотерапии в целом. Более того, на ранних этапах психофармакотерапии и в последующем неоднократно высказывались мнения о том, что прибавка в весе (то есть побочный эффект) часто сочетается с хорошим результатом лечения (то есть основным эффектом) [10].

2.3.2 Антидепрессанты

Трициклические и гетероциклические антидепрессанты (ТЦА, ГЦА) в целом вызывают прибавку в весе больше, чем антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Так, на фоне приема амитриптилина вес увеличивается в среднем на 2,25 кг за 6 месяцев, примерно на столько же – при лечении имипрамином, немного меньше – при лечении кломипрамином и мапротилином [3]. Почти столь же часто, как амитриптин, дает прибавку в весе доксепин, что связано, вероятно, с их антигистаминным действием [8]. Антидепрессанты – ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) также вызывают прибавку в весе, хотя и несколько меньше, чем традиционные ТЦА. Поэтому в части случаев даже при наличии хорошего эффекта значительное увеличение веса в ходе лечения требует замены ТЦА-ГЦА на антидепрессант другой группы – преимущественно СИОЗС.

Увеличением веса может сопровождаться прием миансерина и мirtазапина [3]. Так, в краткосрочных исследованиях длительностью 6-12 недель около 20% пациентов на фоне приема мirtазапина отметили усиление аппетита и у 7,5% отмечалось повышение веса на 7% и более; при длительном же приеме препарата вес увеличивается не менее, чем у 20% пациентов. Кроме того, при этом у 15% пациентов существенно повышается уровень холестерина, и у 6% - концентрация триглицеридов. Поэтому в отдельных случаях даже при хорошем терапевтическом эффекте мirtазапина вследствие значительного повышения уровня холестерина и триглицеридов возникает необходимость в замене препарата [8].

Среди антидепрессантов-СИОЗС этот побочный эффект встречается в целом значительно реже, чем у ТЦА. Единственным исключением здесь является

пароксетин, который при длительном приеме может давать существенную прибавку в весе и инсулинорезистентность [3,8]. Другие СИОЗС этим побочным эффектом не обладают; более того - флуоксетин в суточной дозе 40-60 мг часто снижает вес (до 9 кг). Этим качеством, хотя и в меньшей степени, обладают также сертралин и бупропион [17]. Необходимо, кроме того, иметь в виду, что прием антидепрессантов - СИОЗС может сопровождаться выраженной гипогликемией [17].

Таким образом, различные антидепрессанты по их способности вызывать прибавку веса в ходе лечения в убывающей последовательности можно расположить следующим образом:

Амитриптилин > имипрамин > доксерин > кломипрамин > пароксетин > миансерин > мапротилин > мirtазапин > флувоксамин > циталопрам > эсциталопрам > бупропион > сертралин > флуоксетин

2.3.3 Нормотимики

Первыми препаратами этой группы, у которых был обнаружен побочный эффект в виде повышения массы тела явились соли лития – по своей частоте при литиевой терапии этот побочный эффект идет на втором месте по частоте после когнитивных нарушений. Вероятно, он связан с тем, что ионы лития обладают инсулиноподобным действием, вызывая относительную гипогликемию, что, в свою очередь, ведет к усилению аппетита и полидипсии с потреблением большого количества калорийных напитков [3,11].

Увеличение массы тела наблюдается примерно у половины пациентов, получающих вальпроаты; именно этот побочный эффект - самая частая причина их преждевременной отмены. Наиболее значительным является повышение веса при сочетании вальпроатов с рисперидоном – например, при биполярном аффективном и шизоаффективном расстройстве. В то же время добавление к вальпроату другого стабилизатора настроения - топирамата в дозе 50-200 мг в сутки существенно снижает аппетит и препятствует тем самым повышению веса [11]. Необходимо в то же время отметить, что хотя способность топирамата снижать вес не вызывает сомнений, его нормотимический эффект в виде монотерапии пока нельзя считать вполне доказанным [11].

Убедительных данных о повышении веса в ходе лечения карбамазепином к настоящему времени не получено.

Ламотриджин не только не дает прибавку веса в ходе лечения, но нередко ведет к его снижению. Так, в нескольких исследованиях на фоне длительной монотерапии ламотриджином лиц с биполярным аффективным расстройством (БАР), особенно при наличии лишнего веса, были обнаружены либо стабилизация, либо снижение массы тела (до 4,2 кг) в ходе лечения [11].

Способность снижать массу тела в еще большей степени выражена у топирамата, который в силу этого в дозе 50-200 мг/сутки является эффективным дополнением в лечении антипсихотиками (в частности, оланзапином и рисперидоном), позволяющим избежать прибавки в весе в ходе лечения. Топирамат используется с этой целью также при лечении антидепрессантами терапевтически резистентных депрессий, БАР, тревожных расстройств, а также у получающих антипсихотики пациентов с аутизмом [11].

Таким образом, по способности вызывать прибавку веса в ходе лечения нормотимики (стабилизаторы настроения) в убывающей последовательности можно расположить следующим образом:

Соли лития > вальпроаты > карбамазепин > ламотриджин > топирамат

2.4 Ведение пациента

Основные практические рекомендации по профилактике и лечению набора веса при психофармакотерапии могут быть сведены к следующим.

1. Регулярно, при каждом визите измерять вес и окружность талии и подсчитывать ИМТ пациента в ходе лечения – вмешательство явно необходимо, если ИМТ $>30,0 \text{ кг/м}^2$, либо если вес растет на 1 кг в неделю и более на протяжении первых 8 недель приема препарата [19].

2. Выбор психотропного препарата с наименьшей способностью вызывать прибавку веса в ходе лечения; пример – смена пароксетина на флувоксетин у больного депрессией, смена оланзапина на кветиапин или рисперидона на арипипразол у больного шизофренией и т.д. (см. выше). Если пациент прибавил в весе, но хорошо чувствует себя на том или ином препарате – внимательно взвесить все «за» и «против»; приоритетом здесь все же является психическое состояние. Поэтому переход на другой препарат может быть неприемлем для пациента в стабильно хорошем психическом состоянии, но будет явно необходим в случае очередного обострения или у больного с сохраняющимися хроническими симптомами на прежнем препарате.

3. Если позволяет психическое состояние – медленное, постепенное снижение дозы психотропного препарата, что может привести к уменьшению и ли исчезновению побочного эффекта в виде увеличения веса.

4. Еще одной возможностью может быть добавление второго психотропного препарата той же группы, препятствующего повышению веса – например, снижение дозы клозапина и добавление к нему кветиапина у больного шизофренией, либо добавление к вальпроату топирамата у больного БАР (следует помнить, что у больных шизофренией топирамат иногда может обострять симптомы).

5. Мониторинг уровня глюкозы и триглицеридов каждые 3-4 месяца (опасность возникновения сахарного диабета 2-го типа).

6. Простые методы поведенческой терапии и психообразования – контроль за собственным весом, пересмотр режима питания (желательно с консультацией врача-диетолога), ведение пациентом дневника питания, увеличение физической активности, работа с семьей, повышение мотивации, позитивное подкрепление достигнутых изменений и т.д.

7. В некоторых случаях возможно применение препаратов, используемых для борьбы с ожирением вне системы психиатрической помощи – в частности, антагониста гистаминовых H_2 – рецепторов низатидина, агониста дофаминовых рецепторов амантадина, блокатора обратного захвата серотонина и дофамина сибутрамина, а также метформина, используемого для лечения сахарного диабета 2-го типа в сочетании с ожирением. При этом следует иметь в виду, что в связи со способностью этих препаратов влиять на активность нейромедиаторных систем их использование может вести к изменениям психического состояния пациента, в том

числе к обострению психоза. Поэтому использовать их необходимо с осторожностью и лишь тогда, когда более простые способы контроля веса не дают результата.

Важно также донести до пациента очевидную мысль о том, что не существует каких-либо лекарственных средств, пищевых добавок и каких-то иных чудодейственных препаратов, которые позволили бы сами по себе, без изменения характера питания, стиля жизни и двигательной активности – то есть без ежедневной работы самого пациента - добиться стойкого и безопасного снижения веса.

3. Гиперпролактинемия

3.1 Общие сведения – механизм, частота, симптомы, осложнения

Пролактин – гормон передней доли гипофиза, участвующий в регуляции сексуального поведения и детородной функции. Секреция пролактина имеет циркадный характер: наиболее высокий его уровень отмечается через 2-3 часа после засыпания, наиболее низкий – от 10 до 14 часов. Уровень пролактина определяют натощак, не менее чем через 2 часа после сна (то есть в 9-11 часов утра).

Показатели нормы в разных лабораториях варьируют, однако верхняя граница нормы обычно не превышает 15-20 нг/мл (300-400 мЕд/л). О гиперпролактинемии обычно говорят при концентрации гормона более 20 нг/мл (400 мЕд/л) у мужчин и более 25 нг/мл (500 мЕд/л) у женщин [3]. Лучше, если такое определение будет проведено несколько раз.

Повышение уровня пролактина – *гиперпролактинемия* возникает при различных заболеваниях; часто причинами ее являются аденомы гипофиза – пролактиномы, заболевания с повышением продукции эстрогенов – миома матки, поликистоз яичников, хронический простатит и др. Причиной этого может также стать прием некоторых лекарственных препаратов – синтетических эстрогенов, пероральных контрацептивов, метилдопа, некоторых антигистаминных препаратов, ингибиторов моноаминоксидазы, а также нейролептиков /антипсихотиков.

Причины гиперпролактинемии при лечении антипсихотиками вполне понятны. Как известно, главный механизм действия антипсихотических препаратов состоит в блокаде дофаминовых D₂-рецепторов в центральной нервной системе. В то же время дофамин, который образуется в тубероинфундибулярной зоне гипоталамуса и связывается с дофаминовыми рецепторами по поверхности лактотропных клеток, оказывает ингибирующее влияние на высвобождение пролактина из передней доли гипофиза. В результате лечения антипсихотиками снижается биосинтез и высвобождение дофамина - уменьшение же содержания дофамина в гипоталамусе ведет к увеличению содержания пролактина, что и происходит в процессе психофармакотерапии [3,18].

Кроме этого, важную роль в процессе секреции пролактина играет серотонин, который оказывает действие, противоположное дофамину – чем больше содержание серотонина, тем больше секреция пролактина. Таким образом стимуляция серотониновых рецепторов резко повышает содержание пролактина, а их блокада – его снижение. Именно поэтому многие традиционные нейролептики – галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, флупентиксол, сульпирид, имеющие

сродство к дофаминовым D₂-рецепторам блокируют действие дофамина и его пролактинингибирующий эффект. В то же время атипичные антипсихотики – клозапин, оланзапин, кветиапин - наряду с дофаминовыми D₂ блокируют и серотониновые 5HT_{2A} – рецепторы, вследствие чего частота и выраженность гиперпролактинемии в процессе лечения будет ниже [3].

Распознать наличие этого побочного эффекта психотерапии несложно. Типичными его симптомами у женщин репродуктивного возраста являются галакторея (от 30 до 70%), нарушения менструального цикла в виде вторичной аменореи, олиго- либо полименореи, ановуляторных циклов, а также аноргазмия и бесплодие. В части случаев у женщин отмечается также гирсутизм вследствие повышения уровня тестостерона – вероятно, за счет стимулирующего влияния пролактина на выработку надпочечниковых андрогенов.

У мужчин самыми частыми симптомами являются снижение или отсутствие либидо и потенции (50-70%), а также олигоспермия и бесплодие. Существенно реже встречаются гинекомастия (6-23%) и галакторея (0,5-8%).

Опасным осложнением гиперпролактинемии является остеопороз и снижение костеобразования, возникающие вследствие дефицита эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин [9], а также поликистоз яичников. Наконец, примерно у половины пациентов с длительной гиперпролактинемией со временем развивается ожирение и возрастает риск тромбоэмболий.

3.2 Препараты

Частота этого побочного эффекта весьма при антипсихотической терапии в целом весьма значительна – так, при использовании типичных нейролептиков он возникает у 47-50% пациентов, чаще у женщин репродуктивного возраста (65%), у мужчин – в 42% [3].

Среди атипичных антипсихотиков в этом отношении явно выделяются амисульприд и рисперидон, на фоне лечения которыми частота гиперпролактинемии достигает 80-90% и более. Значительно реже и в меньшей степени вызывает повышение содержания пролактина zipразидон, еще реже – оланзапин (7-24%). Наконец, клозапин и кветиапин сколь-либо стойкого влияния на этот показатель вероятно не оказывают, а иногда даже его снижают [3,18].

Повышение уровня пролактина возникает и наиболее выражено на самой ранней стадии и лечения - уже через несколько часов или нескольких дней от начала приема препарата.

Прямая зависимость уровня гиперпролактинемии от суточной дозы препарата отмечается у рисперидона и, в некоторой степени, у оланзапина, но отсутствует у клозапина и кветиапина. Повышение уровня пролактина прямо коррелирует с весом пациента, уровнем тиреоидных гормонов, наличием экстрапирамидных побочных эффектов, а иногда – с хорошим терапевтическим эффектом [8].

Таким образом, по способности вызывать гиперпролактинемия в ходе лечения нейролептики /антипсихотики в убывающей последовательности можно расположить следующим образом:

Амисульприд > рисперидон > типичные нейролептики (галоперидол, трифлуоперазин, сульприд, хлорпромазин, флуфеназин, флупентиксол) > оланзапин > zipразидон > кветиапин > клозапин

3.3 Ведение пациента

При выборе антипсихотика необходимо заранее учитывать возможный риск гиперпролактинемии и ее последствий в каждом конкретном случае. Заподозрить этот побочный эффект в ходе лечения несложно путем целенаправленного расспроса, имеющего целью выявление перечисленных выше симптомов. Если хотя бы часть из них обнаруживается, следует определить уровень пролактина, лучше дважды.

Если он окажется существенно повышен, возникает необходимость в смене препарата, например:

- традиционного нейролептика (галоперидола, трифлуоперазина, сульпирида, флуфеназина и др.) на кветиапин или клозапин;
- рисперидона на клозапин или оланзапин;
- амисульприда на кветиапин, zipразидон или арипипразол и т.д.;
- если гиперпролактинемия связана с приемом рисперидона, можно попытаться постепенно снизить его дозу.

В случаях, где гиперпролактинемия носит стойкий характер или уже привела к тем или иным осложнениям (остеопорозу, повышению веса и др.) смена антипсихотика оправдана даже при его высокой терапевтической эффективности [3].

Вполне понятно, что после смены препарата необходимо продолжать следить за уровнем пролактина. Если через 2-3 месяца после смены или отмены препарата этот показатель так и не пришел к норме, следует думать, что имеются иные, помимо фармакогенной, причины происходящего. Тогда необходимо расширение обследования с привлечением эндокринолога, гинеколога, окулиста, невролога, которое будет включать проведение магнито-резонансной или компьютерной томографии, исследование глазного дна и полей зрения (для исключения аденомы гипофиза), определение уровня гормонов щитовидной железы (возможность гипотиреоза) и половых гормонов, УЗИ яичников и матки у женщин (поликистоз яичников) и предстательной железы (хронический простатит) у мужчин. В таких случаях дальнейшее ведение пациента в плане гиперпролактинемии должен определять уже не психиатр, а врач иной специальности в зависимости от характера выявленной патологии.

Наконец, в случаях, где антипсихотическую терапию требуется продолжить, а смена препарата с большой вероятностью приведет к ухудшению психического состояния, можно попытаться нормализовать уровень пролактина путем добавления препаратов-дофаминомиметиков (стимуляторов дофаминовых рецепторов). К ним относятся препараты короткого действия бромокриптин, назначаемый в дозе 7,5-15 мг в сутки в 1-2 приема во время еды, а также квинаголид, эффект которого после однократного приема сохраняется на протяжении суток. К препаратам длительного действия относится каберголин (дестинекс), после приема которого (в дозе 0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема) уровень пролактина снижается на 2-4 недели и более.

4. Сахарный диабет

4.1 Общие сведения. Формы, распространенность, симптоматика, осложнения

Сахарный диабет (СД) – группа заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая возникает в результате дефектов секреции или действия инсулина.

Выделяют несколько типов заболевания [3]:

- СД 1-го типа (инсулинозависимый, ювенильный, идиопатический), начинается чаще всего в детском и молодом возрасте и обусловлен гибелью β -клеток поджелудочной железы, что ведет к абсолютной инсулиновой недостаточности и требует постоянной терапии инсулином;

- СД 2-го типа (инсулиннезависимый СД, диабет взрослых) начинается чаще в среднем и пожилом возрасте, часто связан с избыточным весом, обусловлен относительной инсулинорезистентностью и инсулиновой недостаточностью; на СД 2-го типа приходится значительное большинство случаев этого заболевания – около 90%; иными словами, СД 2-го типа встречается примерно в 10 раз чаще, чем СД 1-го типа;

- гестационный диабет возникает в период беременности и чаще всего проходит после родов, развивается у 3-5% беременных;

- другие типы СД, к числу которых относятся, в частности, его формы, индуцированные лекарствами или химическими веществами – в частности, психотропными препаратами [4].

Диагностическими критериями СД являются повышение уровня содержания глюкозы в целой крови натощак выше 6,1 ммоль/л, через 2 часа после еды – выше 10,0 ммоль/л.; измерение уровня глюкозы натощак следует проводить после периода голодания не менее 8 и не более 14 часов. Сахар в моче (глюкозурия) появляется, когда уровень гликемии превышает почечный порог - 10 ммоль/л; таким образом, если сахар в моче отсутствует, то концентрация глюкозы в крови ниже 10 ммоль/л и наоборот.

Сахарный диабет – одно из наиболее частых заболеваний современного человека, и его распространенность в последние десятилетия неуклонно растет. Так, если к 1965 г. в мире насчитывалось 30 млн. больных, то к 1972 г. – 70 млн., а к 2010 г. – более 250 млн; вероятно, это связано в том числе и с улучшением его выявляемости.

Распространенность СД в населении в целом колеблется в значительных пределах – в среднем от 2 до 5%. В частности, в США в настоящее время проживает около 20 млн пациентов, число зарегистрированных пациентов в РФ – около 3 млн, в Санкт-Петербурге (население около 5 млн) – более 110 тыс. Необходимо отметить, что в действительности количество больных намного выше, и степень выявляемости СД в разных странах, в различных возрастных, этнических и социальных группах, на разных стадиях заболевания очень различна. Из общего числа пациентов как минимум 30% не знают о том, что они больны. Значительные различия в распространенности болезни в разных странах и группах населения обусловлены как генотипическими особенностями, так и средовыми факторами – характером питания, традициями, стилем жизни и т.д.

К числу лекарственных препаратов, которые могут вызывать нарушения метаболизма глюкозы наряду с психотропными препаратами относятся также

кортикостероиды, циклоспорины, β -блокаторы, фенитоин, оральные контрацептивы, содержащие норгестрол, тиазидные диуретики, никотиновая кислота, α -интерферон, тиреоидные гормоны и др. [3,6].

В значительном большинстве случаев диабет, особенно 2-го типа, развивается постепенно и симптоматика его может проходить незамеченной – она включает в себя жалобы на мышечную слабость, утомляемость, жажду, сухость во рту, полиурию и полидипсию, а также снижение массы тела. На более отдаленном этапе заболевания возникают нарушения зрения, фурункулез, сухость кожи, панариции, еще позднее – трофические язвы стоп. В то же время начало болезни при СД 1-го типа иногда может быть острым, драматическим и быстро прогрессирующим с развитием диабетического кетоацидоза, тошнотой, рвотой, клиникой острого живота, запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, нарастающей сонливостью и оглушенностью вплоть до развития диабетической комы.

Осложнения СД хорошо известны и обусловлены прежде всего поражением сосудов – диабетическая ретинопатия вплоть до слепоты, полинейропатия, ИБС, заболевания полости рта (пародонтоз, стоматит, гингивит), нефропатия с развитием почечной недостаточности, диабетическая стопа, трофические язвы и гангрена вплоть до потери конечностей и мн.др. В связи с латентным характером болезни нередки случаи, когда она выявляется по прошествии нескольких лет после начала по уже возникшими ее осложнениями.

4.2 Сахарный диабет и психические расстройства

Частота сахарного диабета существенно повышена при двух распространенных формах психической патологии – шизофрении и расстройствах настроения – монополярной депрессии и БАР.

Высокая частота СД 2-го типа при **шизофрении** была описана в литературе еще в 1926 г. – то есть задолго до начала психофармакологической эры [3]. С началом использования нейролептиков частота СД 2-го типа среди больных шизофренией по понятным причинам еще более возросла – с 4,2% в 1956 г. до 17,2% в 1968 г. К 2000 г. частота СД 2-го типа при шизофрении в США определялась в 14,9%. Японское исследование 2002 г. дает величину распространенности СД среди больных шизофренией в 8,8% в сравнении с 5% в контроле [6].

Возможно, в нарушении углеводного обмена при шизофрении участвуют наследственные факторы – распространенность СД 2-го типа среди родственников больных шизофренией почти на порядок повышена – 30% при 4,6% в контроле [3].

Особенно большой интерес вызывает коморбидность сахарного диабета и аффективной патологии – **депрессии и БАР**, чему посвящено огромное количество исследований. Связь этих заболеваний двухсторонняя [3,6,15-17]:

- с одной стороны, у больных депрессией вероятность развития СД 2-го типа примерно в 2 раза выше в сравнении с лицами, которые депрессией не страдают; среди больных БАР страдают сахарным диабетом примерно 10% - то есть в 2-3 раза больше, чем в населении;

- с другой стороны, у больных СД частота депрессии намного выше, чем в населении и среди больных общемедицинской помощи в целом – она достигает у женщин 28%, у мужчин – 18%, среди всех пациентов с СД в среднем – 22%, то есть в 4 раза выше, чем в населении.

Возможные причины тесной связи депрессии и диабета широко обсуждаются [3,15], поскольку это важно как в теоретическом (общебиологическом), так и в прикладном плане – для повседневной работы как психиатра, так и эндокринолога. Все многообразие мнений можно свести к трем основным.

1. **Нейроэндокринная гипотеза.** Как известно, при депрессии повышается активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что проявляется, в частности, повышением уровня кортизола. Это, в свою очередь увеличивает продукцию глюкозы, а также ведет к развитию абдоминального ожирения – и далее к развитию СД 2-го типа. В пользу этого говорит и известный факт о том, что у больных депрессией нередко возникает резистентность к инсулину.
2. **Психосоциальная гипотеза.** Общим у депрессии и СД является в частности то, что они нередко начинаются после тех или иных психотравмирующих событий – конфликтах, потере работы, снижении социального уровня, болезни членов семьи, разводах и т.д. Наиболее яркая иллюстрация этому – резкое увеличение заболеваемости СД после тяжелых землетрясений: например, после Ташкентского землетрясения 1967 г с 0,52% до 7,9%, после землетрясения в Газли 1976 г. с 0,52% до 4,5%.
3. **Генетическая гипотеза,** согласно которой наследственная предрасположенность к депрессии и СД определяется одними и теми же генами - в частности, локусом 11p15, расположенным на 11-й хромосоме.

4.3 Сахарный диабет как осложнение психофармакотерапии

Первые сообщения о способности нейролептиков-фенотиазинов вызывать СД появились еще в самом начале психотопной эры – в 1956 г. По мере расширения использования фенотиазинов частота СД 2-го типа среди больных шизофренией явно росла – с 4,2% в 1956 г. до 17,2% в 1968 г. [6]. При этом диабет чаще возникал у женщин, лиц старшего возраста, а также представителей тех этнических групп, где его частота повышена и в общей популяции [6].

Первым из атипичных антипсихотиков, заподозренных в способности вызывать СД 2-го типа стал клозапин - в середине 1990-х гг. появились сообщения о возникновении редкого, но опасного осложнения - диабетического кетоацидоза при лечении клозапином. В одном из сравнительных исследований конца 1990-х гг. было обнаружено, что среди пациентов, долгое время принимавших клозапин у 12% развился СД 2-го типа и еще у 10% - нарушения толерантности к глюкозе в сравнении с 6% и 3% среди тех, кто принимал традиционные депо-нейролептики [16].

Вторым препаратом, исследованным в отношении способности вызывать СД, стал оланзапин. Считают, что он может в части случаев вызывать развитие СД 2-го типа у пациентов с наличием предрасположенности. Описаны даже отдельные летальные случаи вследствие гипергликемии, возникшей на фоне приема оланзапина. В то же время в ряде больших исследований было показано, что оланзапин и типичные нейролептики (хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, флуфеназин, галоперидол, трифлуоперазин и др.) при длительном приеме повышают риск развития диабета примерно со сходной частотой [6].

Способность клозапина и оланзапина чаще других вести к развитию СД 2-го типа вполне понятна уже в силу их способности вызывать увеличение массы тела

(см. раздел 2.3.1), что, в свою очередь, является фактором риска инсулинорезистентности, гипергликемии и СД 2-го типа. Тем не менее, наблюдаются случаи развития диабета при приеме антипсихотиков и без прибавки массы тела. Иными словами, антипсихотики способны вызывать диабет не только опосредованно (через повышение веса и метаболический синдром), но и напрямую – путем влияния на чувствительность к инсулину и его секрецию. Остро развивающийся диабетический кетоацидоз также не связан с ожирением и инсулинорезистентностью, а является, по всей вероятности, идиосинкратической реакцией на препарат.

К другим антипсихотикам, способных повышать риск гипергликемии и диабета, относят рисперидон и кветиапин; zipразидон же и арипипразол связаны с наименьшим риском таких осложнений [8].

Согласно данным Medline, с 1989 г. опубликовано следующее количество случаев развития СД, связанного с приемом антипсихотиков: клозапина – 26, оланзапина – 21, рисперидона – 3, кветипина – 2.

Суммируя вышеизложенное, по способности вызывать СД 2-го типа в ходе лечения нейролептики /антипсихотики можно расположить следующим образом (в убывающей последовательности):

Клозапин > оланзапин > рисперидон > типичные нейролептики (хлорпромазин, тиоридазин, сультирид, флуфеназин, и др.) > кветиапин > zipразидон > арипипразол

4.4 Ведение пациента

Для профилактики и раннего выявления диабета в работе психиатра необходимо следовать ряду несложных правил [3,8].

1. В связи с тем, что СД в процессе психофармакотерапии гораздо чаще развивается у лиц, к нему заранее предрасположенных, еще до начала лечения следует обращать повышенное внимание на пациентов с избыточным весом, дислипидемией, а также диабетом (или подозрением на диабет) в личном и семейном анамнезе.
2. Если ИМТ пациента превышает 30 (что соответствует ожирению 1 ст.), необходимо определять уровень глюкозы натощак в капиллярной крови, наличие сахара в моче, а также уровень триглицеридов неоднократно - не реже, чем 1 раз в месяц. Следить за уровнем гликемии необходимо в процессе длительного лечения любым антипсихотиком.
3. Измерять вес в ходе лечения не реже 1 раза в неделю.
4. Необходим целенаправленный сбор жалоб - для выявления жажды и полидипсии, полиурии, снижения четкости зрения, быстрого снижения веса, трофических нарушений на коже, незаживающих ссадин, царапин и т.д.
5. При подтверждении подозрений (наличие гипергликемии) – консультация эндокринолога. В случае повышения гликемии > 14 ммоль/л – срочная консультация, даже при отсутствии субъективных жалоб.
6. Мероприятия, направленные на снижение веса и борьбу с метаболическим синдромом – изменение режима питания, повышение двигательной активности и др. (см. раздел 2.4)

7. В случае установления явной связи между развитием СД с приемом антипсихотика и необходимости продолжения фармакотерапии – смена препарата, например, клозапин на кветиапин, оланзапин на арипипразол и т.д.

4.5 Значение сопутствующей диабету депрессии для врача-эндокринолога. Инструменты для скрининга депрессии, ее лечение

Как и при ряде других распространенных соматических заболеваний (инфаркте миокарда, инсультах, онкологической патологии и др.), наличие коморбидной депрессии оказывает огромное, часто решающее влияние на течение и исход болезни, эффективность лечения, частоту осложнений, уровень инвалидности и смертности. В большом числе исследований наглядно показано, что наличие даже неглубокой депрессии у пациента с СД 1-го и 2-го типа значительно снижает комплаенс и приверженность лечению, что проявляется в ухудшении контроля гликемии, нарушении режима приема противодиабетических препаратов, режима питания, повышении частоты курения и пьянства, снижении двигательной активности, ухудшении ухода за собой, снижении мотивации к контролю над болезнью и т.д. [14-17].

Кроме того, существенный вклад в повышение смертности вносит один из симптомов депрессии – пессимизм, обращенный в будущее: по правилу самореализующегося предсказания повседневное поведение пациента неосознанно меняется в направлении такого предсказания, приближая неблагоприятный исход.

Вследствие всего этого уровень смертности за двухлетний период с больных СД с сопутствующей депрессией возрастает примерно на 36% по сравнению с больными без наличия депрессии. Достаточно сказать, что годовая стоимость лечения по системе Medicare в США для пациентов с коморбидной диабету депрессией в 4,5 раза выше в сравнении с пациентами без ее наличия [15].

К сожалению, в отечественной системе помощи это влияние традиционно недоучитывается, в связи с чем коморбидная депрессия у этих пациентов чаще всего не выявляется и не лечится. Свидетельством тому - почти полное отсутствие психиатров и препаратов-антидепрессантов в эндокринологических стационарах и диспансерах.

Между тем, выявлять и лечить коморбидную диабету депрессию не столь уж сложно. Опыт ряда экономически развитых стран показывает, что скрининг по выявлению депрессии при диабете вполне могут проводить даже врачи общей практики, и это становится обычной повседневной процедурой. Так, например, в 2012/2013 гг. в Англии такой скрининг охватывал уже 83,3% больных СД [17]. Сегодня скрининг всех больных СД в отношении депрессии во многих странах мира считается необходимой и практичной процедурой, но даже несмотря на такой прогресс и в настоящее время лечение антидепрессантами получает менее трети нуждающихся в этом больных СД [15].

Для скрининга могут быть использованы, в частности, следующие несложные инструменты:

- Шкала депрессии Цунга (Zung W.W., 1965). Опросник, заполняемый пациентом, состоит из 20 утверждений, на каждое из которых возможны 4 варианта ответов, тестирование занимает не более 5 минут. Адаптирован для использования на русском языке в НИИ им.Бехтерева [7].

- Опросник депрессии Бека (Beck A.,1961). Представляет собой самооценку пациентом своего состояния. Содержит 21 группу утверждений, по каждому из которых возможны 4 варианта ответов. Тестирование занимает не более 5-10 минут и не требует какой-либо специальной подготовки от врача [4].

Оба эти инструмента приведены в приложениях.

Существует также большое количество других оценочных инструментов для выявления депрессии в общей медицинской практике [17], которые, однако, не валидизированы для использования у русскоговорящих пациентов.

Депрессия при СД в целом вполне курабельна, ее лечение ведется по обычным правилам и алгоритмам [4,8]. При выборе антидепрессанта не следует использовать традиционные трициклические препараты и ИМАО, поскольку они чаще других дают побочные эффекты в виде прибавки веса, гипергликемии и метаболического синдрома (см. раздел 2.3.2). Лечить этих пациентов следует антидепрессантами группы СИОЗС, при этом препаратами первого выбора являются флуоксетин (возможно использование дозы в 40-60 мг/сутки) и сертралин. Хороший эффект у этих пациентов наблюдается также при использовании бупропиона, особенно при наличии ожирения [17]. Пароксетина следует избегать, поскольку он часто дает побочные эффекты в виде прибавки веса и резистентности к инсулину.

Таким образом, антидепрессанты для лечения коморбидной диабету депрессии в последовательности от наиболее к наименее предпочтительным можно расположить в такой последовательности:

Флуоксетин → сертралин → бупропион → другие СИОЗС, кроме пароксетина → мапротилин → мirtазатин → пароксетин → кломипрамин → доксерин → имипрамин → амитриптилин

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Горобец Л.Н. Изменение массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях длительной терапии атипичными антипсихотиками. – Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2008. – №9. – с.52-56.
3. Дробижев М.Ю., Суркова Е.В., Захарчук Т.А. и др. Эндокринная патология в психиатрии (ожирение, сахарный диабет, гиперпролактинемия). – М.:, 2005. – 84 с.
4. Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общемедицинской практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 592 с.
5. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. – Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 31 декабря 2010 г. №1387. – Минск, 2011. – 374 с.
6. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии. – Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – №2. – с.162-171.
7. Психологические тесты для профессионалов /авт.-сост. Н.Ф.Гребень. – Минск, Современ.шк., 2007. – 496 с.
8. Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии /Алан Ф.Шацберг, Джонатан О.Коул, Чарлз ДеБатиста; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 608 с.
9. Abraham G., Friedman R., Verghese C. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? – Biol. Psychiatry. – 1995. – vol.38. – p.131-132.
10. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. e.a. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. – Am.J.Psychiatry. – 1999. – vol.156. – p.1686-1696.
11. Antiepileptic drugs to treat psychiatric disorders /Ed. By Susan L.McElroy e.a. – Informa healthcare: New York, London, 2008. – 419 p.
12. Cunningham Owens D.G. A Guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. – Cambridge, Cambridge University Press, 1999. – 351 p.
13. Czobor P., Volavka J., Sheitman B. e.a. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. – J.Clin.Psychopharmacol. – 2002. – vol.22. – P.244-251.
14. Dirmaier J., Watzke B., Koch U. E.a. Diabetes in primary care: prospective association between depression, nonadherence and glycemic control. – Psychotherapy and Psychosomatics. – 2010. – vol.79. – p.172-178.
15. El Hamaoui Y. Depression and diabetes: the bidirectional relationship. – WPA Bulletin of Depression – 2010. – vol.15, N41. – p.2-4.
16. Hagg S., Joelsson L., Mjorndal T. e.a. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patient treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medication – J.Clin.Psychiatry. – 1998. – vol.59. – p.294-299.
17. Ivbijaro G.O., Koklewicz L., Enum Y. Management and treatment of comorbid diabetes and depression. – WPA Bulletin on depression. – 2015. – vol.19, N54. – p.5-9.
18. Svestka J., Synek O., Tomanova J. E.a. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients. – Neuroendocrinology Letters. – 2007. – Vol.28. – p.881-888.

19. Wirshing D.A. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medication. – J.Clin.Psychiatry. – 2004. – Vol.65, Suppl.18. – p.13-26.
20. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Recent advances in basic obesity research. – JAMA. – 1999. – Vol.282. – p.1504-1506.

Приложения

Приложение 1. Опросник депрессии Бека (А.Бекк, 1961)

Простой и удобный инструмент, «золотой стандарт» среди шкал самооценки депрессии. Используется с 1961 г. Представляет собой оценку больным своего состояния за период в последние 2 недели. Содержит 21 группу утверждений, из которых пациент должен выбрать наиболее адекватное для своего настоящего состояния. Для заполнения опросника достаточно 5-10 минут.

Инструкция для пациента

В настоящем опроснике содержатся группы утверждений. Внимательно прочитайте каждую их группу, а затем определите по каждой группе одно из утверждений, которое ближе всего соответствует тому, как Вы чувствуете себя в течение последних двух недель и сегодня. Поставьте галочкой это утверждение. Если несколько утверждений одной группы кажутся Вам полностью подходящими, отметьте каждое из них. Прежде, чем выбрать, обязательно прочтите все утверждения данной группы.

А.

1. Я не испытываю грусти
2. Мне грустно или тоскливо
3. Мне все время тоскливо или грустно, и я не могу избавиться от этого чувства
4. Мне так грустно или печально, что это просто невыносимо

Б.

1. Мысли о будущем не вызывают у меня уныния и удрученности
2. Мне становится грустно, когда я думаю о будущем
3. Я чувствую, что от будущего мне ничего хорошего ожидать не стоит
4. Я считаю, что будущее безнадежно и ничто в лучшую сторону измениться не может

В.

1. Я не считаю себя неудачником
2. Я считаю, что терпел неудачи чаще, чем «средний» человек
3. Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, то все, что я вижу – лишь цепь неудач
4. Я считаю, что как личность (родитель, муж, жена) потерпел полное поражение

Г.

1. Я не испытываю никакой особенной неудовлетворенности, недовольства
2. Ничто не радует меня так, как прежде
3. Я больше ни от чего не получаю удовлетворения
4. Я недоволен и неудовлетворен всем

Д.

1. Я не чувствую себя в чем-либо виноватым
2. Большую часть времени я чувствую себя плохим и никчемным
3. Я чувствую себя виноватым
4. Я чувствую себя очень скверным и ни к чему негодным человеком

Е.

1. Я не считаю, что я наказан
2. У меня такое чувство, что что-то нехорошее может случиться со мной
3. Я считаю, что наказан или буду наказан
4. Я считаю, что заслуживаю наказания

Ж.

1. Я не испытываю разочарования в себе
2. Я разочарован в себе
3. Я испытываю отвращение к себе
4. Я ненавижу себя

З.

1. Я не считаю, что я хуже других
2. Я осуждаю себя за свои слабости и ошибки
3. Я виноват во всем, что происходит не так, как этого бы хотелось
4. Я считаю, что у меня много серьезных недостатков

И.

1. У меня нет никаких мыслей о том, чтобы причинить себе вред
2. Я считаю, что лучше было бы, если бы я умер
3. У меня есть определенные планы насчет самоубийства
4. Я покончу с собой, как только появится такая возможность

К.

1. Я не плачу чаще, чем обычно
2. Я плачу чаще, чем обычно
3. Я сейчас плачу все время и не могу остановиться
4. Раньше я плакал, не сейчас совсем не могу плакать, даже если этого хочу

Л.

1. Я сейчас не более раздражителен, чем обычно
2. У меня сейчас легче, чем обычно возникает раздраженность и недовольство
3. Сейчас я постоянно чувствую раздраженность
4. Меня сейчас совсем не раздражает то, что обычно всегда раздражало

М.

1. Я не утратил интерес к другим людям
2. Я меньше, чем бывало интересуюсь другими людьми
3. Я утратил почти весь интерес к другим людям и у меня нет почти никаких чувств к ним
4. Я полностью утратил интерес к другим людям и все они меня совершенно не заботят

Н.

1. Я принимаю решения примерно так же легко, как всегда
2. Я пытаюсь отложить принятие решений
3. Я больше не могу принимать решения без чьей-либо помощи
4. Я больше совсем не могу принимать решений

О.

1. Я не считаю, что выгляжу сколь-либо хуже, чем обычно
2. Меня беспокоит то, что я выгляжу старым и непривлекательным
3. Я чувствую, что в моем внешнем виде происходят постоянные изменения, делающие меня непривлекательным
4. Я считаю, что выгляжу гадко и отталкивающе

П.

1. Я могу работать почти так же хорошо, как и раньше
2. Мне нужно дополнительное усилие, чтобы что-нибудь сделать
3. Я не могу выполнить никакую работу вообще

Р.

1. Я сплю так же хорошо, как обычно
2. Я просыпаюсь утром менее отдохнувшим, чем обычно
3. Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно и мне трудно снова уснуть
4. Я просыпаюсь рано каждый день и не могу спать более 5 часов

С.

1. Я устаю ничуть не больше, чем обычно
2. Я устаю быстрее, чем обычно
3. Я устаю от любого занятия
4. Я слишком сильно устаю, чтобы чем-либо заниматься

Т.

1. Мой аппетит не хуже, чем обычно
2. Мой аппетит не такой хороший, как обычно
3. Мой аппетит гораздо хуже, чем обычно
4. У меня нет аппетита вообще

У.

1. За последнее время я заметно не похудел, если похудел вообще
2. Я похудел более, чем на 3 кг
3. Я похудел более, чем на 5 кг
4. Я похудел более, чем на 8 кг

Ф.

1. Я озабочен своим здоровьем не более, чем обычно
2. Я озабочен ноющими или другими болями, или расстройством желудка, или запорами, или другими неприятными ощущениями в моем теле
3. Я настолько обеспокоен тем, как я себя чувствую, что мне трудно думать о чем-нибудь другом
4. Я полностью поглощен тем, как я себя чувствую

Х.

Я не заметил, что в последнее время изменился мой интерес к противоположному полу

Секс интересует меня менее, чем обычно

Сейчас меня значительно менее интересует секс

Я утратил всякий интерес к сексу

Обработка и интерпретация результатов: первый из вариантов ответов оценивается в 0 баллов, второй – в 1 балл, третий – в 2 балла, четвертый – в 3 балла. Максимально возможный результат в сумме составляет 63 балла.

Общий результат от 14 до 19 баллов свидетельствует о наличии легкой депрессии, от 20 до 28 баллов – о наличии депрессии средней тяжести, от 29 до 63 баллов – о наличии тяжелой депрессии. Результат выше 24 баллов говорит о необходимости терапии, включая антидепрессанты. Целью лечения является достижение результата менее 10 баллов.

Приложение 2. Шкала депрессии Цунга (W.W.Zung, 1965)

Краткая и удобная шкала, представляет собой инструмент для количественного и качественного клинического измерения депрессии у взрослых. Используется с 1965 г., впервые была опубликована в Англии, в последующем переведена на 30 языков. Заполняется самим пациентом, состоит из 20 суждений, на каждое из которых возможны 4 варианта ответов. Испытуемый отмечает ответы на бланке, оценивая свое состояние в течение последней недели. Время, необходимое для заполнения – 5-10 мин.

Инструкция для пациента

Внимательно прочитайте каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните крестиком соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в последнюю неделю. Над вопросом долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

A – никогда или изредка

B – иногда

C – часто

D – почти всегда или постоянно

| Суждения шкалы | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| 1. Я чувствую угнетенность, подавленность | | | | |
| 2. Утром я чувствую себя лучше всего | | | | |
| 3. Я много плачу | | | | |
| 4. У меня плохой ночной сон | | | | |
| 5. Appetit у меня не хуже обычного | | | | |
| 6. Мне приятно смотреть на привлекательных мужчин/ женщин, разговаривать с ними, находиться рядом | | | | |
| 7. Я заметно теряю в весе | | | | |
| 8. Меня беспокоят запоры | | | | |
| 9. Сердце бьется быстрее, чем обычно | | | | |
| 10. Я устаю без видимой причины | | | | |
| 11. Я мыслю так же ясно, как и раньше | | | | |
| 12. Мне легко выполнять привычную работу | | | | |
| 13. Я беспокоен и не нахожу себе места | | | | |
| 14. Я полон светлых надежд на будущее | | | | |
| 15. Я более раздражителен, чем обычно | | | | |
| 16. Мне легко принимать решения | | | | |
| 17. Я чувствую, что полезен и нужен людям | | | | |
| 18. Я живу полной и интересной жизнью | | | | |
| 19. Я чувствую, что другим людям было бы лучше, если бы я умер | | | | |
| 20. Я по-прежнему получаю удовольствие от того, что мне нравилось и раньше | | | | |

Обработка и интерпретация результатов

Уровень депрессии (УД) рассчитывается по формуле: $УД = Z_{пр.} + Z_{обр.}$,

где $Z_{\text{пр.}}$ – сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям - № 1,3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19;

$Z_{\text{обр.}}$ – сумма цифр, «обратных» зачеркнутым, к высказываниям № 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

Например, у высказывания №2 зачеркнут ответ 1 – мы ставим в сумму 4 балла; у высказывания №5 зачеркнут ответ 2 – ставим в сумму 3 балла; у высказывания №6 зачеркнут ответ 3 – ставим в сумму 2 балла; у высказывания №11 зачеркнут ответ 4 – ставим в сумму 1 балл и т.д.

В результате получаем УД, который колеблется от 20 до 80 баллов, чем выше УД, тем тяжелее депрессия.

УД не более 50 означает норму - депрессия отсутствует.

При УД от 50 до 59 – делается вывод о наличии легкой депрессии.

УД от 60 до 69 – означает отчетливую депрессию (депрессию средней степени выраженности)

УД более 70 баллов означает наличие тяжелой депрессии.

Содержание

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Введение. Что делает проблему выявления и лечения эндокринных нарушений в работе психиатра все более актуальной. Важность проблемы сопутствующих психических расстройств для врача-эндокринолога | 3 |
| 2. | Метаболический синдром, ожирение, фармакогенное повышение веса | 4 |
| 2.1 | Определение терминов, критерии, частота | 4 |
| 2.2 | Механизмы | 6 |
| 2.3 | Препараты | 7 |
| 2.3.1 | Антипсихотики | 8 |
| 2.3.2 | Антидепрессанты | 9 |
| 2.3.3 | Нормотимики | 10 |
| 2.4 | Ведение пациента | 11 |
| 3. | Гиперпролактинемия | 12 |
| 3.1 | Общие сведения – механизм, частота, симптомы, осложнения | 12 |
| 3.2 | Препараты | 13 |
| 3.3 | Ведение пациента | 14 |
| 4. | Сахарный диабет | 15 |
| 4.1 | Общие сведения. Формы, распространенность, симптоматика, осложнения | 15 |
| 4.2 | Сахарный диабет и психические расстройства | 16 |
| 4.3 | Сахарный диабет как осложнение психофармакотерапии | 17 |
| 4.4 | Ведение пациента | 18 |
| 4.5 | Значение сопутствующей диабету депрессии для врача-эндокринолога. Инструменты для скрининга депрессии, ее лечение | 19 |
| | Литература | 21 |
| | Приложения | 23 |
| | Приложение 1. Опросник депрессии Цунга | 23 |
| | Приложение 2. Опросник депрессии Бека | 26 |

Учебное издание

Евсегнеев Роман Александрович

ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА В РАБОТЕ ПСИХИАТРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Р.А. Евсегнеев

Подписано в печать 12. 05. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,75. Уч.- изд. л. 1,33. Тираж 100экз. Заказ 113.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

