

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л. Н. Штарк, М. И. Ягубов, А. Б. Шмуклер, А. С. Дороднова

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Атипичные антипсихотики в настоящее время являются препаратами первого выбора для лечения больных шизофренией [9, 14, 18, 36]. При этом выбор оптимальной терапевтической тактики определяется не только спектром психотропной активности назначаемых препаратов, но и, в том числе, частотой и выраженностью побочных эффектов. Учет и предупреждение последних необходимы для установления комплаентного терапевтического альянса и обеспечения качества жизни больных шизофренией.

Сексуальные дисфункции в ряду других возможных побочных эффектов психофармакотерапии – значимый источник дистресса [2, 3, 26, 38]. По сведениям К.Р.Рosenberg и соавт. [39] 62,5% мужчин и 38,5% женщин считали, что именно психотропные препараты вызвали у них нарушения в сексуальной сфере; 41,7% мужчин и 15,4% женщин прекратили прием препаратов из-за этих нежелательных явлений.

Однако в отечественных руководствах по психофармакологии и сексопатологии [1, 5, 6] лишь упоминается сама возможность развития нейролептогенных сексуальных расстройств. Более широкие библиографические изыскания в русскоязычной литературе позволили найти одну работу, опубликованную более 40 лет назад [17], носящую описательный характер, и две обзорные статьи [10]. В последнее десятилетие о нейролептогенных сексуальных расстройствах в рамках синдрома гиперпролактинемии упоминается в работах отечественных психондокринологов [4, 8, 11, 12]. Поиск в электронной базе данных Medline позволил обнаружить свыше 400 зарубежных публикаций, в которых прямо либо косвенно затрагиваются сексуальные нарушения в связи с нейролептической терапией.

В сравнительное исследование были включены три наиболее часто используемых атипичных нейролептика [13]: рисперидон, оланзапин, кветиапин. Выбор препаратов обусловлен предполагаемым разным влиянием на сексуальную функцию.

Рисперидон, являясь производным бензизоксазола, обладает высоким сродством к серотониновым (5-НТ₂), дофаминовым (D₂) и α₁-адренергическим рецепторам [28]. По степени сродства к дофаминергическим рецепторам рисперидон превосходит оланзапин и кветиапин [29]. Связывание с Н₁-гистаминовыми рецепторами значительно ниже, чем у большинства других атипичных нейролептиков, что объясняет слабый седативный потенциал рисперидона. Способность препарата вызывать дозозависимое увеличение содержания уровня пролактина считается основным патогенетическим фактором ухудшения сексуальной функции [19, 27, 37]. По литературным данным [22, 25, 33, 35, 41] при приеме рисперидона сексуальные расстройства выявляются чаще (от 43,2% до 71%) в сравнении с типичными и другими атипичными антипсихотиками. Несколько иные результаты были получены другими исследователями: Л.Н.Горобец [8] в группе галоперидола установила сексуальные расстройства более часто, чем в группе рисперидона (72,0% и 56,2% соответственно). D.L.Kelly, R.R.Conley [30], проведя двойное слепое рандомизированное исследование, обнаружили нарушение сексуальной функции при лечении флуфеназином в 78%, кветиапином – 50%, рисперидоном – 42% случаев.

Кветиапин, являясь производным дибензотиазепина, имеет наибольшее сродство к 5-НТ₂-серотинергическим рецепторам при относительно низком взаимодействии с дофаминовыми рецепторами типа D₁ и D₂. Это определяет фактическое отсутствие или слабое экстрапирамидное действие и отсутствие связанных с усилением выработки пролактина нейроэндокринных побочных явлений [15]. Наряду с этим у препарата имеется низкий тропизм к мускариновым и α₁-адренергическим рецепторам. Антигистаминные свойства определяют наличие седативного эффекта у кветиапина. Кветиапин в ряду часто используемых атипичных нейролептиков обладает наименьшим негативным влиянием на сексуальную функцию [8, 12, 22, 27,

33, 34, 37]. R.Knegtering и соавт. [33], сравнивая влияние рисперидона и кветиапина на половую сферу, выявили нарушения в 50% и 16% случаев соответственно. По данным M.Atmasa и соавт. [20] выраженные сексуальные нарушения составили 31,8% у мужчин и 28,6% у женщин. Причем значимой корреляции между показателями ASEX-шкалы (Arizona Sexual Experience Scale) и уровнем пролактина обнаружено не было. M.J.Byerly, P.A.Nakoneznu [21] не обнаружили статистически значимой разницы по влиянию на сексуальную функцию между кветиапином и рисперидоном.

Оланзапин является производным тиенобензодиазепинов с широким фармакологическим профилем воздействия на ряд рецепторных систем. Более выраженным средством и активностью он обладает к серотониновым 5-HT₂-рецепторам по сравнению с дофаминовыми D₂-рецепторами. Оказывая достаточно выраженное блокирующее влияние на мускариновые рецепторы, приводит к развитию холинолитических побочных эффектов [15]. Оланзапин по данным литературы вызывает наибольшие разногласия. Так C.Stanniland и D.Taylor [40], K.S.Kim [31], B.J.Kinon и соавт. [32] отмечали снижение пролактинзависимых побочных эффектов, в том числе и сексуальных нарушений, при переводе больных с рисперидона на оланзапин. M.B.Иванов и соавт. [12], B.Konarzewska и соавт. [35] и др. определили более высокий уровень сексуальных нарушений у пациентов, принимающих рисперидон, в сравнении с пациентами, получающими оланзапин. По данным Л.Н.Горобец расстройства половой сферы сопровождали терапию оланзапином и рисперидоном одинаково часто (56,0% и 56,2%) [8], те же результаты получили M.Bruggen и соавт. [23] при лечении больных с впервые выявленной шизофренией. A.M.Costa и соавт. [24] не нашли различий между уровнем сексуальной функции у боль-

ных шизофреников мужчин, принимающих оланзапин и типичные нейролептики.

Таким образом, в литературе нет однозначной оценки влияния атипичных нейролептиков на сексуальную функцию, данные нередко носят противоречивый характер.

Цель исследования: определение динамических особенностей сексуальных дисфункций, выявляемых в процессе нейролептической терапии у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 мужчин, больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, клиники первого психиатрического эпизода Московского НИИ психиатрии, подписавших добровольное согласие на участие в исследовании. Завершило исследование 55 человек, остальные выбыли из-за непереносимости терапии или отсутствия терапевтического эффекта.

Критерии включения: мужской пол, диагноз шизофрения и расстройства шизофренического спектра (МКБ-10: F2), длительность заболевания до 5 лет, монотерапия одним из трех атипичных антипсихотиков (оланзапин, рисперидон или кветиапин), отсутствие психофармакологического лечения в течение 3 месяцев до момента включения в исследование (табл. 1). Исключались больные с эндокринной, соматической и неврологической патологией в стадии декомпенсации.

Длительность наблюдения составила 12 недель, мониторинг проводился в момент поступления (фон), на 4, 8 и 12 неделе терапии. Наряду с клинико-психопатологическим обследованием, использовалась шкала PANSS, шкала Калгари для оценки депрессии при шизофрении – CDSS, шкала оценки

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики больных в исследуемых группах

| Показатели | Рисперидон | Оланзапин | Кветиапин |
|--|------------|-----------|-----------|
| Число пациентов в группе, абс. | 23 | 17 | 20 |
| Возраст, лет* | 23,0±0,9 | 23,7±1,6 | 24,3±0,9 |
| Возраст манифестации заболевания, лет* | 20,2±0,7 | 21,1±1,5 | 21,1±1,1 |
| Длительность заболевания, мес.* | 31,0±6,1 | 31,7±6,3 | 30,6±5,7 |
| Эпизод по счету, n* | 2,2±0,3 | 2,1±0,3 | 2,2±0,3 |
| Диагноз по МКБ-10, число пациентов | | | |
| Шизофрения параноидная, n (%) | 11 (48) | 4 (24) | 2 (10) |
| Шизоаффективное расстройство, n (%) | 6 (26) | 5 (29) | 3 (15) |
| Шизотипическое расстройство, n (%) | 6 (26) | 8 (47) | 15 (75) |
| Позитивные расстройства по PANSS | 24,5±4,0 | 22,7±4,05 | 21,6±3,42 |
| Негативные расстройства по PANSS* | 24,7±2,86 | 25,9±5,25 | 24,2±3,74 |
| Уровень депрессии по CDSS* | 12,3±3,8 | 12,5±5,6 | 11,8±3,53 |

Примечания: * – p>0,05, группы сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам.

социального функционирования – GAF, шкала оценки побочного действия – UKU. Клинико-сексологическое обследование включало анамнестические, антропометрические, урологические, эндокринологические, неврологические и другие сведения о больном с использованием ASEX-шкалы, СФМ (сексуальная функция мужская), шкалы векторного определения половой конституции мужчин. Определение уровня пролактина, эстрадиола и тестостерона проводилось при поступлении, на 4–6 и 10–12 неделе терапии.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica версия 7.0. Использовались методы одномерной и многомерной статистики: оценка достоверности различий средней, дисперсионный, кластерный и факторный анализы.

Монотерапия рисперидоном, оланзапином или кветиапином назначалась по клиническим показаниям. Средняя доза препарата в группе рисперидона составила $5,3 \pm 1,5$ мг, оланзапина – $15,0 \pm 4,0$ мг, кветиапина – $530,1 \pm 149,3$ мг.

Результаты

Динамика сексуальной функции оценивалась с помощью ASEX-шкалы, результаты представлены на рис. 1.

По общей сумме баллов в течение первого месяца сексуальные нарушения нарастали во всех трех группах. В группе рисперидона они были наиболее выражены – 21 балл по ASEX-шкале ($p < 0,01$), чуть меньше в группе оланзапина – 20,5 баллов ($p < 0,01$), при приеме кветиапина – 20 баллов ($p < 0,05$). В дальнейшем сексуальная функция оставалась практически без изменений весь период купирующей терапии рисперидоном, незначительно нивелировались нарушения в группе оланзапина. При лечении кветиапином у части пациентов (35%) сексуальная функция с 6–10 недели нормализовывалась и к 12 неделе терапии восстановилась почти до фонового уровня. Только на последнем этапе различия между группами стали достоверными ($p < 0,05$). При этом структура сексуальных расстройств в исследуемых группах различалась.

Так, в группе рисперидона (рис. 2) нарушения были представлены в виде угасания сексуального желания (74% пациентов), что клинически выражалось в снижении половой предприимчивости, уменьшении частоты половых, мастурбаторных актов, иногда вплоть до полного отсутствия сексуальных проявлений. Нарушения эрекции в виде ее слабости и неустойчивости были не столь выражены и обусловлены низким влечением. Эякуляторные расстройства возникли у 48% больных группы рисперидона. Дисфункции были представлены в виде задержки эякуляции или полного отсутствия семяизвержения, уменьшения количества эякулята и изменения его консистенции. Больше чем в половине случаев расстройства были сочетанными. При этом 30% больных в

связи с отсутствием влечения полностью прекратили сексуальную жизнь, поэтому оценить эякуляторную функцию у них не представлялось возможным.

Рис. 3 демонстрирует структуру и динамику сексуальной активности при приеме оланзапина. При этом нарушение либидо (65% больных) достигает своего максимума к 8 неделе. Эректильные дисфункции слабо выражены и повторяют динамику гиполибидемии. Расстройства эякуляции наблюдались у 41% пациентов. Нарушения были представлены задержкой эякуляции, иногда вплоть до невозможности завершения полового акта семяизвержением, снижением количества эякулята и изменением его консистенции в сторону «разжижения». Следует отметить, что в этой группе 2 пациента полностью отказались от сексуальной жизни «по религиозным мотивам» и еще 3 пациента на фоне отсутствия сексуального влечения прекратили какую-либо половую активность.

Влияние кветиапина на сексуальную функцию (рис. 4) отличается от двух других препаратов, как

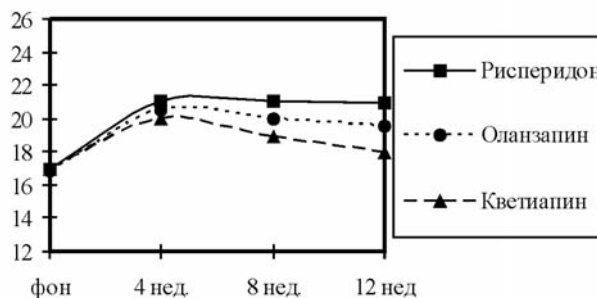


Рис. 1. Динамика сексуальной функции по данным ASEX-шкалы

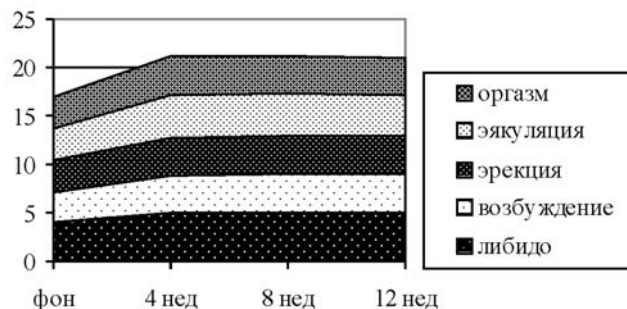


Рис. 2. Составляющие копулятивного цикла по ASEX-шкале в группе рисперидона

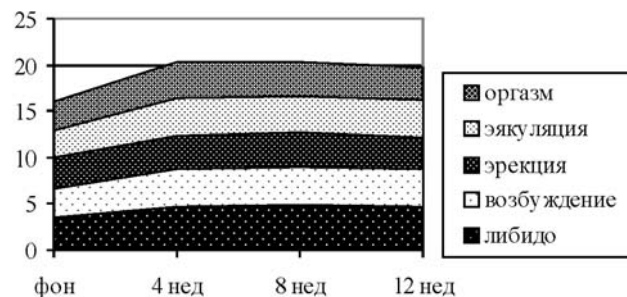


Рис. 3. Составляющие копулятивного цикла по ASEX-шкале в группе оланзапина

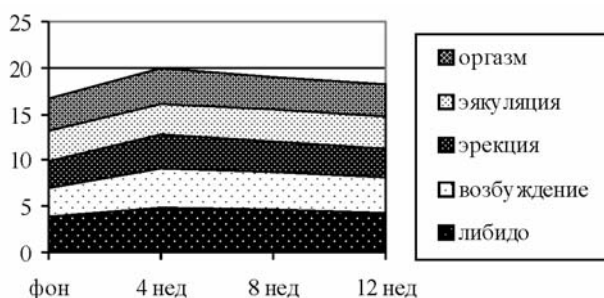
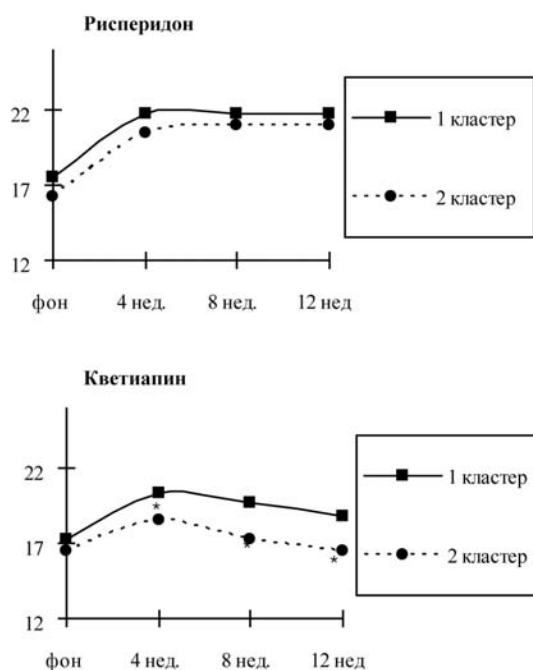


Рис. 4. Составляющие копулятивного цикла по ASEX-шкале в группе кветиапина

по структуре этих расстройств, так и по их динамике. Снижение влечения наблюдалось у 80% больных к 4 неделе терапии, незначительно превысив в среднем данные по рисперидону и оланзапину (по ASEX-шкале 4,77 балла в группе кветиапина, против 4,69 и 4,5 при приеме рисперидона и оланзапина соответственно). К 8 неделе нарушение влечения в группах рисперидона и оланзапина усугубилось (достигнув 4,94 и 4,7 баллов), тогда как на кветиапине наблюдалась обратная динамика (составив в среднем 4,61 балла). К 12 неделе уровень либидо при приеме кветиапина практически достиг фонового уровня (4,23 балла). Эректильная составляющая незначительно изменилась к 4 неделе терапии и постепенно восстановилась к окончанию исследования. Значимым отличием кветиапина от рисперидона и оланзапина явилось отсутствие его влияния на эякуляторную функцию, что согласуется с данными D.L.Kelly, R.R.Conley [30].

Следует отметить, что один больной из этой группы «по религиозным соображениям» полностью отказался от сексуальной жизни, другой – преднамеренно завершал мастурбаторные акты до семяизвержения, дабы «не испачкать постель» и «не быть уставшим и опустошенным после этого».



Частота встречаемости нарушений либидо и эякуляции

| Показатели | Рисперидон | Оланзапин | Кветиапин |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Снижение либидо | 74% | 65% | 80% |
| Нарушение эякуляции: | | | |
| отсутствие оргазма и эякуляции | 48% | 41% | 0% |
| отсутствие эякулята («сухой оргазм») | 13% | 12% | 0% |
| задержка эякуляции | 13% | 0% | 0% |
| задержка эякуляции | 26% | 24% | 0% |
| уменьшение количества эякулята | 30% | 29% | 0% |
| изменение консистенции эякулята | 30% | 29% | 0% |

Примечания: у одного и того же больного могло наблюдаться и чередоваться несколько расстройств, поэтому общая сумма превышает 100%.

Более детально в табл. 2 приведены данные о частоте изменений либидо и эякуляторной функции, поскольку именно они претерпевали наибольшие изменения у обследованных пациентов. Расстройства эрекции выявлялись нечасто, так как возникали преимущественно у больных, имеющих половые контакты. Пациенты отмечали при этом отсутствие должного сексуального влечения, возбуждения, что приводило к отсутствию эрекции или ее слабости и неустойчивости. В случаях нормализации влечения восстанавливалась и эрекция. Отсутствие удовлетворенности оргазмом мало заботило пациентов, жалобы на его расстройство практически отсутствовали. Но при заполнении ASEX-шкалы (рис. 5) большинство сексуально активных пациентов из групп рисперидона и оланзапина отметили ухудшение этой составляющей копулятивного цикла (с 3,18 до 3,95 и с 3,1 до 3,9 баллов соответственно), в группе кветиапина гипоргазмия достигала своего максимума к 4 неделе, составив 4,75 баллов по ASEX-шкале (статистически значимых различий не выявлено).

Рис. 5. Динамика показателей ASEX-шкалы в 1 и 2 кластерах
Примечания: * – значимость различий при $p < 0,05$; ** – значимость различий при $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Различия фоновых показателей клинических характеристик в кластерах с сексуальными нарушениями и без значительных изменений сексуальной функции при нейролептической терапии

| Показатели | Сексуальные нарушения | Рisperидон | Оланзапин | Кветиапин |
|----------------------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|
| Возраст манифестации заболевания | Выраженные | 19,9±2,7 | 20,0±3,4 | 20,6±4,0 |
| | Незначительные | 21,3±3,6 | 24,3±5,5 | 22,0±2,0 |
| Длительность заболевания | Выраженные | 33,3±24,2 | 38,25±22,9 | 36,2±21,2 |
| | Незначительные | 24,3±26,2 | 17,3±19,8 | 18,0±13,3 |
| Количество эпизодов | Выраженные | 2,2±1,1 | 2,5±1,3 | 2,5±1,1 |
| | Незначительные | 2,0±1,1 | 1,6±1,1 | 1,5±0,5 |
| Уровень депрессии | Выраженные | 12,3±4,0 | 11,9±5,2 | 13,0±3,4 |
| | Незначительные | 11,3±3,5 | 11,3±6,1 | 9,25±2,2 |
| Негативная симптоматика | Выраженные | 24,7±2,7 | 26,7±3,9 | 25,4±3,6 |
| | Незначительные | 24,1±3,3 | 24,3±4,1 | 21,5±2,6 |
| Позитивная симптоматика | Выраженные | 24,9±4,3 | 24,5±4,12 | 22,3±3,9 |
| | Незначительные | 24,2±3,2 | 22,0±4,0 | 20,0±1,2 |

Таблица 4

Средние значения по шкале оценки социального функционирования – GAF

| Период наблюдения | Рisperидон | | Оланзапин | | Кветиапин | |
|-------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 кластер | 2 кластер | 1 кластер | 2 кластер | 1 кластер | 2 кластер |
| Фон | 39,5 | 48,5* | 38,5 | 54* | 43,2 | 48,5 |
| 4 недели | 47 | 61* | 46 | 67* | 49,2 | 61* |
| 8 недель | 51 | 71* | 51 | 77** | 53,2 | 71* |
| 12 недель | 53 | 81** | 55 | 84** | 54,3 | 76* |

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – значимость различий между кластерами (критерий Манна-Уитни).

Кластерный анализ позволил разделить всех исследуемых больных на две группы: с ухудшением сексуальной функции (1 кластер) и с умеренными изменениями сексуальной функции/отсутствием изменений (2 кластер). Разделение по всей совокупности больных произошло в соотношении 2:1. Эта пропорция сохранялась и в каждой группе в отдельности.

Кластеры имеют отличия по ряду клинических характеристик (возраст манифестации заболевания, продолжительность заболевания, количество эпизодов, выраженность негативных, позитивных симптомов, депрессии) (табл. 3), а также по уровню социального функционирования, особенностям

половой конституции, содержанию пролактина и половых гормонов.

Так, у пациентов с выраженным изменением сексуальной функции на фоне терапии в сравнении с другим кластером больных отмечалась более ранняя манифестация заболевания, большая продолжительность болезни, чаще возникала экзацербация процесса, были выше показатели по уровню негативной, позитивной и депрессивной симптоматики. Кластеры различались не только по фоновым показателям уровня депрессии, позитивных и негативных симптомов, но и их динамике в процессе терапии. В кластерах со значительным нарушением сексуальной функции (1 кластер) обратная динамика указанных показателей была менее выражена, чем в кластере с умеренными изменениями сексуальной активности/отсутствием изменений (2 кластер) (рис. 6, 7).

Та же закономерность прослеживается в оценке социального функционирования (по шкале GAF) – табл. 4.

В силу особенностей сексуальности обследуемого контингента половая конституция оценивалась

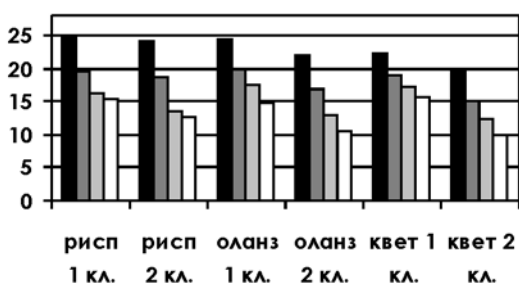
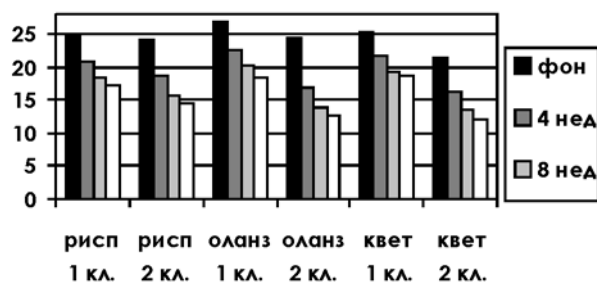


Рис. 6. Динамика негативных и позитивных симптомов по PANSS в кластерах в процессе терапии

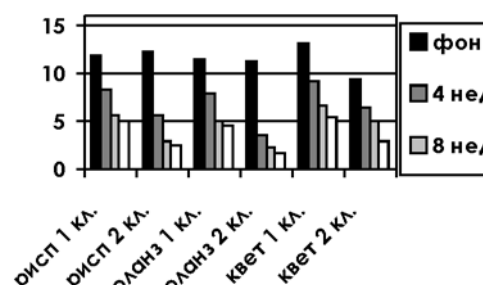


Рис. 7. Динамика показателей депрессии (CDSS) в кластерах в процессе терапии

преимущественно по генотипическому индексу, так как в большинстве случаев реализации влечения в половых контактах не было (только 7 пациентов на момент исследования имели сексуальные отношения). То есть наблюдалось выраженное расхождение между уровнем половой активности и конституциональными возможностями. Основной формой половой жизни являлась мастурбация. Восемь больных начали мастурбировать с 5–7 лет. 4 пациента, как уже указывалось, отказывались от сексуальной жизни «по религиозным мотивам». При этом двое из них имели среднюю половую конституцию и один – сильную. Тем не менее, в целом прослеживалась тенденция по преобладанию в 1 кластере пациентов со слабой и ослабленным вариантом средней половой конституции, а во втором – со средней и сильной ($p < 0,05$).

Гормональный статус пациентов также имел свои отличия. К 4–6-й неделе лечения в группах рисперидона и оланзапина статистически значимо увеличивалась секреция пролактина ($p < 0,01$). При этом в группе рисперидона средние значения уровня пролактина в первом кластере составили $1\,461,5 \pm 405,4$ мМЕ/л, а во втором – $995,0 \pm 205,3$ мМЕ/л, в группе оланзапина – $944,1 \pm 141,3$ мМЕ/л и $727,5 \pm 201,3$ мМЕ/л соответственно. К окончанию 12 недель терапии в группах рисперидона и оланзапина происходила незначительная редукция уровня пролактина. Наряду с этим у больных, принимавших кветиапин, средние значения содержания пролактина за весь период терапии не выходили за пределы нормы и не имели различий между кластерами. Снижение уровня тестостерона было наиболее выраженным в первом кластере при приеме рисперидона и оланзапина, тогда как во втором кластере средние значения гормона не выходили за пределы нормы. Содержание уровня эстрадиола во всех группах имело тенденцию к увеличению, но превысило верхнюю границу нормы только в группе рисперидона (отличий между кластерами не обнаружено).

Дополнительно с помощью корреляционного анализа подтверждена отрицательная связь между выраженностью сексуальных расстройств в процессе терапии и силой половой конституции (в группе рисперидона $r = -0,60$, $p < 0,03$; оланзапина $r = -0,63$, $p < 0,03$; кветиапина $r = -0,57$, $p < 0,05$), а также уровнем социального функционирования по шкале GAF (в группе рисперидона $r = -0,58$, $p < 0,05$; оланзапина $r = -0,74$, $p < 0,03$; кветиапина $r = -0,69$, $p < 0,03$). Положительные корреляции выявлены между уровнем сексуальных расстройств в процессе лечения и негативными, депрессивными симптомами. Тревога и позитивные расстройства не коррелировали с сексуальными нарушениями в процессе лечения, но до лечения имелась положительная корреляционная связь между ними. Корреляции между уровнем пролактина и наличием сексуальной дисфункции выявлены в группе рисперидона и, в меньшей степени, в группе оланзапина. В группе кветиапина связи с гормональными изменениями

не обнаружено, и изменения сексуальной функции по ASEХ-шкале имели положительную корреляцию с сонливостью/седацией по шкале UKU (на 4 неделе – $r = 0,61$, $p < 0,03$; на 8 неделе – $r = 0,81$, $p < 0,02$; на 12 неделе – $r = 0,74$, $p < 0,02$).

Обсуждение результатов

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что сексуальные нарушения одинаково часто сопровождают терапию атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, кветиапин). Но структура этих расстройств и их динамика различны. Нарушения либидо, возникающие в начале лечения во всех фармакотерапевтических группах, у больных, принимающих кветиапин, начиная с 6–10 недели терапии, постепенно восстанавливаются и достигают практически фонового уровня к 12 неделе. При лечении рисперидоном и оланзапином гиполибидемия нарастает до 8 недель терапии, и в дальнейшем нарушения сохраняются весь период терапии.

Эректильные дисфункции у данного контингента обследованных (молодой возраст, первые 5 лет заболевания) носят вторичный (возникают вслед за расстройством либидо), функциональный характер и устраняются по мере восстановления полового влечения.

Кветиапин в отличие от рисперидона и оланзапина не вызывает расстройств эякуляции, что, вероятно, связано со слабым взаимодействием кветиапина с α_1 -адренергическими рецепторами. При приеме рисперидона и оланзапина – это достаточно частая (41–48%) и тягостно переносимая патология.

Нарушения оргазма не являлись активной жалобой, но наблюдались у большинства сексуально активных пациентов и проявлялись во всех группах снижением остроты оргастических ощущений.

Анализ показывает, что механизм формирования сексуальных расстройств у больных шизофренией во время лечения различными препаратами, вероятно, разный. Учитывая, что рисперидон обладает большим аффинитетом к дофаминовым рецепторам (по сравнению с двумя другими препаратами), выявление положительной корреляции между сексуальными дисфункциями и уровнем пролактина в этой группе указывает на то, что этот механизм является основным при формировании сексуальных нарушений при приеме этого препарата. Высокая корреляционная связь сексуальной функции по ASEХ-шкале и степени выраженности сонливости/седации по шкале UKU в группе кветиапина указывает на снижение влечения при приеме кветиапина через блокаду H_1 -гистаминовых рецепторов и седативный эффект, оказывающий угнетающее влияние на сексуальное влечение. Наличие эякуляторных расстройств при приеме рисперидона и оланзапина и отсутствие их в группе кветиапина указывает на возможный механизм их формирования – через блокаду α_1 -адренергических рецепторов (поскольку участие симпатической нервной

системы в акте эякуляции является основным). Помимо этого следует отметить, что в формировании сексуальных расстройств у больных шизофренией во время лечения имеют значение не только указанные выше особенности действия препаратов, но и клинические характеристики заболевания, уровень социального функционирования и

половая конституция. Эти данные соотносятся с мнением Г.С.Васильченко о том, что «сексуальные расстройства чаще возникают не при грубых, узко локализованных поломках, а при поражении нескольких парциальных подсистем»: «болезнь проявляется только в том случае, если механизмы компенсации оказываются блокированными» [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974. 471 с.
2. Аведисова А.С., Бородин В.И. От нонкомплаенса к отказу от психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7, № 6. С. 316–318.
3. Бородин В.И., Пучков И.И. Отказы от психофармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6, № 5. С. 212–220.
4. Буланов В.С., Горобец Л.Н. Роль морфофункциональных и гормональных факторов в формировании сексуальных нарушений у мужчин, длительно принимающих рisperidon. М.: Московский НИИ психиатрии Росздрава, 2008.
5. Васильченко Г.С. Общая сексопатология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 512 с.
6. Васильченко Г.С., Агаркова Т.Е., Агарков С.Т. и соавт. Сексопатология: Справочник. М., 1990. 576 с.
7. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1971. 443 с.
8. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. 312 с.
9. Данилов Д.С. Эффективность лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики: значение клинических особенностей заболевания, безопасности и переносимости терапии, терапевтического сотрудничества и микросоциальных факторов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. Т. 12, № 1. С. 34–42.
10. Денисов М.Ф. Сексуальные расстройства, связанные с применением нейролептиков, у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Т. 12, № 4. С. 86–94.
11. Ермолаева Л.Г., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Репродуктивные дисфункции у женщин при терапии атипичными антипсихотиками // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006. № 8. С. 35–41.
12. Иванов М.В., Чомский А.Н., Казанцева К.В. Психоэндокринологические аспекты терапии Кветиапином больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11, № 4. С. 42–47.
13. Касерес М.С., Пенас-Ледо Е.М., Рубиа А., Лерена А. Повышение использования антипсихотиков второго поколения в первичном звене медицинской помощи: возможная взаимосвязь с числом госпитализаций пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 56–61.
14. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: «Бином», 2002. 624 с.
15. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996. 288 с.
16. Нохуров А. Нарушения сексуального поведения. М., 1988. С. 15–60.
17. Посвянский П.Б., Самтер Н.Ф. К вопросу о побочном действии нейролептиков (преимущественно фенотиазинового ряда) на половую функцию в психиатрической практике // Актуальные вопросы сексопатологии. М., 1967. С. 369–374.
18. Цыганков Б.Д., Агагарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006. Т. 106, № 9. С. 64–70.
19. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 25 с.
20. Atmаса M., Kuloglu M., Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunction // Int. J. Import. Res. 2005. Vol. 17, N 2. P. 201–203.
21. Byerly M.J., Nakonezny P.A. et al. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial // Psychiatry Res. 2008. P. 115–120.
22. Bobes J., Garc A-Portilla M.P., Herz Ndez G. et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // J. Sex. Marital. Ther. 2003. Vol. 29, N 2. P. 125–147.
23. Bruggen M., van Amelsvoort T., Wouters L. et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34, N 7. P. 989–995.
24. Costa A.M., de Lima M.S., Faria M. et al. A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2008. Vol. 22, N 6. P. 693–698.
25. Dossenbach M., Dyachkova Y., Pirildar S. et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // Eur. Psychiatry. 2006. Vol. 21. P. 251–258.
26. Finn S.E., Bailey J.M., Schultz R.T., Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia // Psychol. Med. 1990. Vol. 35. P. 843–848.
27. Goldstein J.M., Seidman L.J., O'Brien L.M. et al. Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging // Arch. Gen. Psychiatry. 2002. Vol. 59. P. 154–164.
28. Iskedjian M., Hux M., Remington G.J. The Canadian experience with risperidone for the treatment of schizophrenia: an overview // J. Psychiatr. Neurosci. 1998. Vol. 23. P. 229–239.
29. Kapur S., Remington G., Zipursky R.B. et al. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study // Life Sci. 1995. Vol. 57. P. 103–107.
30. Kelly D.L., Conley R.R. A randomized double-blind 12 week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31, N 3. P. 340–346.
31. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H. et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 408–413.
32. Kinon B.J., Ahl J., Liu-Seifert H., Maguire G.A. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31, N 5. P. 577–588.
33. Knegtering R., Castelein S., Bous H. et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 24, N 1. P. 56–61.
34. Knegtering H., van den Bosch R., Castelein S. et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? // Psychoneuroendocrinology. 2008. Vol. 33, N 6. P. 711–717.
35. Konarzewska B., Woczyński S., Szulc A. et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34, N 1. P. 129–139.
36. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics // Int. Clin. Psychopharm. 2005. Vol. 20, N 4. P. 183–198.
37. Melkersson K., Dahl M.L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66, N 4. P. 504–514.
38. Olfson M., Uttaro T., Carson W.H. et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. P. 331–338.
39. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., Kosci J. et al. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance // J. Sex Marital Ther. 2003. Vol. 29. P. 289–296.
40. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // Drug Saf. 2000. Vol. 22. P. 195–214.
41. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 856–865.

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л. Н. Штарк, М. И. Ягубов, А. Б. Шмуклер, А. С. Дороднова

В статье приводятся результаты сравнительного исследования влияния нейролептической терапии (рисперидон, оланзапин, кветиапин) на сексуальную функцию у больных шизофренией на ранних этапах заболевания. Обследовано 60 пациентов мужского пола. Показано, что частота возникновения сексуальных расстройств во всех психофармакотерапевтических группах имеет незначительные отличия, но структура этих расстройств и их динамика разные. Про-

веденный анализ позволил предположить возможные механизмы формирования сексуальных нарушений в каждой фармакотерапевтической группе и показал их связь с клиническими особенностями заболевания, уровнем социального функционирования и половой конституцией.

Ключевые слова: сексуальные нарушения, больные шизофренией, нейролептическая терапия, побочные эффекты.

SEXUAL DYSFUNCTIONS DEVELOPING IN THE COURSE OF TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AT EARLY STAGES OF DISEASE

L. N. Shtark, M. I. Yagubov, A. B. Shmukler, A. S. Dorodnova

The article reports the results of a comparative investigation of the effect of treatment with antipsychotics (risperidone, olanzapine and quetiapine) on sexual function of patients with schizophrenia at early stages of disease. Material: 60 male patients. This investigation shows similar rates of sexual problems in all medication groups though the structure of these disorders and their dynamics seem to be different. The analysis of

data suggest possible mechanisms influencing development of sexual disorders in every medication group and shows their relation with clinical characteristics of the mental disorder, the level of social functioning and patients' sexual constitution.

Key words: sexual problems, patients with schizophrenia, treatment with antipsychotics, side effects.

Штарк Лариса Николаевна – аспирант отделения сексопатологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: shtark@mail.ru

Ягубов Михаил Ибрагимович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сексопатологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: yagubov@mail.ru

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: ashmukler@yandex.ru

Дороднова Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением первого психотического эпизода ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России