

# ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЭНДОКРИННЫХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ФИЗИКАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ СЕРТИНДОЛОМ

Л. Н. Горобец, М. И. Матросова, А. Б. Шмуклер

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

## Актуальность

Атипичные антипсихотические препараты (АА), разработанные в последние десятилетия, благодаря фундаментальным исследованиям в области изучения нейробиохимических механизмов, лежащих в основе психопатологических расстройств при шизофрении, в настоящее время являются препаратами выбора для терапии указанного расстройства. Они имеют большую широту применения и отличаются лучшей переносимостью, вызывая минимум побочных эффектов по сравнению с традиционными нейрорептиками [3–5, 7, 8, 20, 38, 39, 50, 51].

По накопленным к настоящему времени данным новый атипичный антипсихотик сертиндол может рассматриваться в качестве значимой альтернативы при терапии пациентов, страдающих шизофренией [4, 40, 41, 45, 49, 52]. Сертиндол (сердолект) является производным фенилиндола [29, 44]. Основным в механизме действия этого препарата является селективное ингибирование дофаминовых  $D_2$ -рецепторов в мезолимбической системе наряду с ингибированием серотониновых  $5\text{-HT}_2\text{C}$ -рецепторов и  $\alpha_1$ -адренорецепторов. В то же время препарат обладает низким аффинитетом к мускариновым, ацетилхолиновым и гистаминовым  $H_1$ -рецепторам. При исследовании *in vitro* было выявлено, что сертиндол обладает высоким сродством к  $D_2$ -дофаминовым,  $5\text{-HT}_2\text{A}$ - и  $5\text{-HT}_2\text{C}$ -серотониновым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам с блокирующей концентрацией в 0,45; 0,20; 0,51 и 1,4 нмоль/л соответственно [9]. Препарат является обратным агонистом  $5\text{-HT}_2\text{C}$ -рецепторов и тем самым препятствует связыванию с этими рецепторами их агонистов [27, 28]. Сертиндол метаболизируется в печени с участием системы цитохромов CYP2D6 и CYP3A4 [48]. Дофаминергические нейроны в покрышечной области мезолимбической системы потенцируют антипсихотический эффект психофармакотерапии, в нигростри-

альной – отвечают за экстрапирамидные расстройства, в тубероинфундибулярной – контролируют уровень секреции пролактина при антипсихотическом лечении [21, 35, 36, 46]. Таким образом, нейрофармакологический профиль сертиндола предполагает антипсихотическую активность с меньшей частотой экстрапирамидных эффектов, а также отсутствие или низкую частоту случаев повышения уровня пролактина по сравнению с традиционными нейрорептиками [44]. Кроме того, указанный профиль рецепторной активности сертиндола характеризуется незначительным седативным эффектом, улучшением показателей когнитивных функций, а также не ассоциируется с антихолинергическими, гистаминергическими побочными действиями и значительным влиянием на массу тела больных [13, 16, 19, 42, 56]. Такие клинические свойства препарата, как хорошая переносимость и отсутствие выраженного седативного эффекта позволили ряду исследователей сделать вывод о том, что он в большей степени подходит пациентам, нуждающимся в длительной противорецидивной терапии, для которых важно сохранение должного уровня социального функционирования [10, 17, 24]. Кроме того, существует мнение, что он может быть препаратом выбора у пациентов с плохой переносимостью текущей антипсихотической терапии в связи с развитием нежелательных побочных эффектов и коморбидных соматических расстройств [2, 5, 10, 18, 26, 32, 43, 55]. В настоящее время известно, что прием всех АА может приводить к развитию различных эндокринных побочных эффектов, к которым относятся гиперпролактинемия (ГП) при терапии рисперидоном и амисульпридом, метаболические нарушения при лечении оланзапином, клозапином и кветиапином и др. [3, 14, 25]. По мнению ряда авторов, с сертиндолом связаны новые возможности в улучшении комплайенса, качества

жизни и соблюдения режима терапии в результате уменьшения выраженности или полного отсутствия эндокринных побочных эффектов даже при длительном его применении [4, 10, 17].

Анализ литературных источников, включающих результаты клинических исследований, мета-анализы, обзоры и эпидемиологические исследования о профиле безопасности сертиндола, выявил наличие ряда нейроэндокринных дисфункций (НЭД), развивающихся у пациентов с шизофренией в процессе терапии указанным препаратом [6, 15]. Так, по данным ряда авторов [1, 11, 23, 44, 58], в 89% случаев у пациентов при терапии сертиндолом выявлялось, по крайней мере, одно побочное действие. Чаще всего из НЭД (в 26% случаев) отмечалось нарушение эякуляции, и в связи с этой проблемой 3,2% мужчин прекращали прием препарата [44]. В исследованиях P.D.vanKammen и соавт. [54] была выявлена дозозависимость этого нарушения и показано, что оно по сравнению с плацебо развивалось достоверно чаще. Ж.М.Азорин и соавт. [1] по данным сравнительного исследования сертиндола и рисперидона отмечали достоверно более значительную частоту возникновения нарушений эякуляции в группе сертиндола (19% vs 3%,  $p < 0,05$ ). Считается, что нарушение эякуляции является следствием блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов, и эта дисфункция со временем нивелируется у 15% пациентов, не оказывая видимого влияния на либидо, эректильную функцию и способность достигать оргазма [1, 11, 17, 54]. Кроме того следует отметить, что объем эякулята возвращается к исходному уровню после прекращения приема препарата [22], и, в отличие от традиционных нейролептиков, сертиндол не вызывает ретроградную эякуляцию.

В специальной литературе существует относительно мало работ, посвященных изучению влияния сертиндола на изменение массы тела больных шизофренией. Так, по данным P.D.vanKammen и соавт. [54] и S.L.Wong и соавт. [57], среднее увеличение массы тела при терапии сертиндолом было достоверно выше по сравнению с плацебо (3,3 vs 0,8 кг;  $p < 0,05$ ), но не отличалось от группы рисперидона (2,1–3,9 кг vs 1,5–2,4 кг). Исследование S.Kasper и соавт. [37] показало, что в 62% случаев отмечается некоторое усиление алиментарных и метаболических нарушений через 4 недели терапии сертиндолом (6% случаев увеличения массы тела). R.Levis и соавт. [37] была проанализирована большая база данных, включающая электронные версии «абстрактов», данные библиотеки Кохрана, а также рандомизированные контролируемые сравнительные исследования, касающиеся изучения влияния различных доз сертиндола (8, 12, 16, 20, 24 мг/сут) на массу тела в сравнении с плацебо и галоперидолом (10 мг/сут). Кроме того, учитывались временные параметры терапии (6-недельной, 8-недельной и длительной – 1 год). Авторы пришли к заключению, что значимые различия в увеличении массы тела по сравнению с плацебо обнаруживаются

только при краткосрочной терапии сертиндолом (20 мг/сут). Вместе с тем, как при краткосрочной, так и при длительной терапии, а также при всех исследованных дозировках сертиндол вызывал более значимое увеличение массы тела и проблемы с сексуальным функционированием по сравнению с галоперидолом.

Исследования уровня пролактина при терапии сертиндолом носят единичный характер. Так, по данным некоторых авторов [1, 11, 54], уровни пролактина не превышали нормативные показатели ни при краткосрочной (6–8 нед.), ни при длительной (1 год) терапии указанным антипсихотиком.

В целом при применении сертиндола не выявлялось клинически значимых изменений лабораторных показателей [1, 11, 22–24, 30, 31]. В ряде клинических исследований было показано наличие повышения уровня холестерина плазмы крови ( $p < 0,05$  vs плацебо) [54]; у 12,5% пациентов заметно увеличивалось количество триглицеридов [31], и 1–2% пациентов отказались от приема сертиндола в связи с лейкопенией, увеличением содержания АЛТ или глюкозы [17, 58]. В двух других исследованиях [33, 47] также отмечалось клинически значимое увеличение глюкозы в крови у 4% пациентов (более 175 мг/дл).

Как следует из приведенных данных, несмотря на достаточное количество публикаций, касающихся вопросов безопасности сертиндола, профиль его эндокринотропных побочных эффектов изучен явно недостаточно. Кроме того, следует подчеркнуть, что в доступной отечественной литературе нам не удалось обнаружить работ по результатам исследований этой проблемы.

Учитывая вышесказанное, мы сочли целесообразным изучить влияние сертиндола на секрецию пролактина, а также на ряд клинических, биохимических, антропометрических и физикальных показателей, характеризующих нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией.

### Дизайн исследования

Основной целью настоящего исследования явилось изучение динамики клинико-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физикальных показателей при терапии сертиндолом у больных шизофренией, шизотипическим и шизоаффективным расстройствами.

Исследование было открытым, натуралистическим.

Материалом исследования послужили 30 больных (15 жен. и 15 муж.) в возрасте от 19 до 34 лет, средний возраст –  $25,8 \pm 4,6$  лет, наблюдавшихся в отделении первого эпизода болезни ФГУ «МНИИП Росздрава». Нозологически пациенты представлены следующими диагностическими категориями в соответствии МКБ-10: F20.0 – 3 человека, F20.3 – 6 человек, F20.6 – 1 человек, F21.0 – 10 человек, F25.0 – 10 человек. Средний возраст начала заболевания составил  $20,3 \pm 4,4$  лет. Длительность периода

наблюдения составила 6 месяцев. Пациенты получали сертиндол в среднесуточной дозировке  $13,7 \pm 5,5$  мг. До назначения препарата больные получали нейролептическую терапию. В дальнейшем в связи с неэффективностью/непереносимостью проводимого лечения больным назначался сертиндол по показаниям, связанным с профилем его психотропной активности. На фоне терапии сертиндолом в случае необходимости допускалось назначение нормотимических препаратов и транквилизаторов. Средний показатель по шкале PANSS у больных до начала исследования составил  $88,6 \pm 17,0$  баллов. У 3 пациентов наследственность была отягощена по заболеваниям щитовидной железы и сахарному диабету, у 4 пациентов – по ожирению.

Всего 6-месячное открытое исследование завершили 20 больных (66,7%). Причинами прерывания участия в исследовании были: недостаточная эффективность – 3 человек; добровольный отказ пациента – 5 человек; наличие побочных эффектов терапии в виде удлинения полового акта без достижения оргазма – 1 человек и выраженного ринита – 1 человек.

Исследование изучаемых параметров проводилось на старте исследования (фон), через 1 месяц (1 этап), через 2 месяца (2 этап) и через 6 месяцев (3 этап) терапии сертиндолом. Клинико-эндокринологическое исследование проводилось с использованием специальной ранжированной карты обследования больных, разработанной в отделении психиатрической эндокринологии МНИИП. Исследовались следующие биологические, антропометрические и физикальные показатели: уровень пролактина, уровни холестерина, глюкозы, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), прибавка массы тела, соотношение талии/бедер (СТБ). Кроме того, измерялся уровень артериального давления и пульс. Определение уровня содержания пролактина проводилось иммуноферментным методом (нормативные показатели: мужчины – 50–500 мМЕ/л; женщины – 70–700 мМЕ/л). Определение содержания биохимических показателей проводилось спектрофотометрическим методом (нормативные показатели: холестерин – 3,0–7,5 ммоль/л; триглицериды – 0–2,25 ммоль/л; ЛПВП – до 0,91 ммоль/л – высокий риск, >1,56 ммоль/л – низкий риск, 3,37–4,12 ммоль/л – граничные значения; глюкоза – 3,8–5,8 ммоль/л).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программного пакета Statistica 6.0 для Windows с вычислением средних значений (M), стандартного отклонения от среднего  $\sigma$ , коэффициентов корреляции Спирмана (r). Для множественных сравнений использовали тесты  $\chi^2$ . Анализ внутригрупповых различий проводили с помощью тестов Стьюдента и Вилкоксона. Анализ межгрупповых различий (с учетом гендерного фактора) проводили с помощью теста Манна-Уитни. Статистический анализ осуществлялся как на наборе данных наблюдаемых случаев (ОС), так и с пере-

носом вперед данных последнего наблюдения (LOCF).

## Результаты и обсуждение

*Пролактин и пролактинассоциированные клинические дисфункции.* Динамика средних значений уровней пролактина у больных при терапии сертиндолом представлена на рис. 1 и 2.

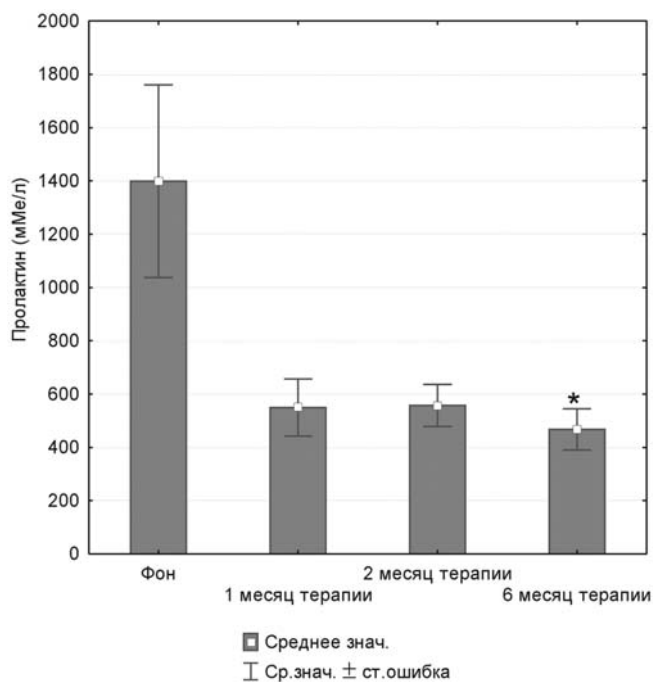


Рис. 1. Динамика средних значений уровня пролактина у женщин при терапии сертиндолом  
Примечание: \* –  $p=0,03$  – различие между фоном и 6 месяцев терапии.

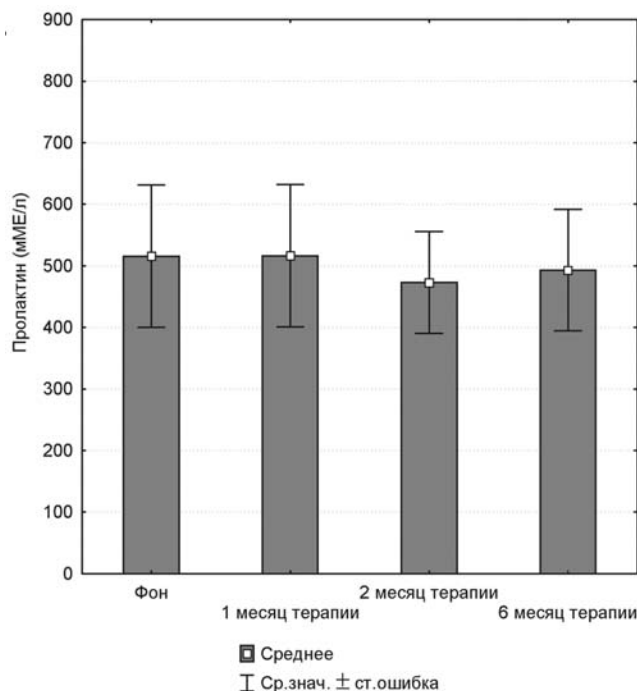


Рис. 2. Динамика средних значений уровня пролактина у мужчин при терапии сертиндолом

Как видно из данных рис. 1 и 2, средние фоновые показатели у мужчин и женщин превышали нормативные, что, очевидно, было обусловлено предыдущей психофармакотерапией. Динамика уровня гормона имела гендерные различия. Так, в группе женщин происходило постепенное снижение уровня гормона от этапа к этапу, достигая статистической значимости к концу терапии ( $p=0,03$ ). Кроме того, следует сказать о том, что уже через 1 месяц терапии средние показатели пролактина у женщин находились в нормативном диапазоне. В группе мужчин снижение средних значений уровня пролактина отмечалось к 2 месяцам лечения, а затем выявлялась тенденция к незначительному росту показателя к концу терапии, не достигающая статистической значимости. Вместе с тем, уже после 2 месяцев приема сертиндола показатели пролактина не превышали референтных значений. Показатели уровня пролактина у женщин были выше чем у мужчин в первые 2 месяца терапии, однако достоверно отличались только фоновые их значения ( $p=0,03$ ).

В 36% случаев (у 6 жен. и 5 муж.) фоновые показатели уровня пролактина значительно превышали референтные значения. Через 1 месяц терапии сертиндолом у всех указанных пациентов происходило снижение уровня пролактина. Однако у 5 женщин и у 2 мужчин на всех этапах исследования уровень пролактина оставался выше нормативных значений. Гиперпролактинемия у этих пациентов сопровождалась клиническими проявлениями в виде галактореи у женщин и гинекомастии у 1 мужчины. Через 6 месяцев терапии сертиндолом у 1 мужчины уровень пролактина повысился, превышая нормативные значения, у 1 – не изменился, и у всех женщин отмечалась тенденция к снижению уровня гормона.

У 9 пациенток в процессе терапии сертиндолом наблюдалось нарушение менструального цикла (скудные менструации или их полное отсутствие), причем у 6 из них это происходило на фоне гиперпролактинемии (ГП). У 3 пациенток снижение уровня пролактина до референтных значений в первые месяцы терапии не приводило к восстановлению регулярности менструального цикла, а у 3 других пациенток спустя 6 месяцев менструальный цикл нормализовался.

Следует отметить, что ГП имела дозозависимый эффект, и у 4 пациенток уровень пролактина нормализовался на фоне снижения дозы сертиндола.

У 6 женщин в процессе терапии сертиндолом отмечалось снижение либидо, у 3 пациенток – жалобы на появление акне в области лица, у 2 из них имели место явления гирсутизма в области подбородка и сосков.

У 6 мужчин имело место снижение либидо, нарушение эякуляторной функции. Эти явления отмечались как при нормальном уровне пролактина (4 пациента), так и на фоне ГП (2 пациента). При этом у 2 пациентов с нормальным уровнем пролак-

тина снижение либидо и нарушения эякуляторной функции отмечались как до начала терапии, так и в ее процессе, у 2 других – появлялись через 1 месяц терапии.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие эякуляторной дисфункции, выявленное в нашем исследовании в 40% случаев, по всей вероятности, связано с влиянием препарата на  $\alpha_1$ -адренорецепторы и не всегда происходит на фоне повышенного уровня пролактина. Это согласуется с данными, приводимыми в ряде исследований [1, 11, 17, 54]. Кроме того, обращает на себя внимание факт выявления у 40% мужчин и у 60% женщин снижения либидо, что не находит подтверждения в специальной литературе и может быть связано не с влиянием терапии сертиндолом, а с нормализацией психического состояния, когда при выходе из психоза больные начинают предъявлять указанные жалобы.

*Антропометрические показатели.* Динамика распределения пациентов по ИМТ при терапии сертиндолом представлена на рис. 3; динамика средних значений ИМТ у мужчин и женщин – на рис. 4.

Анализ динамики антропометрических показателей у больных при терапии сертиндолом выявил определенные закономерности. После 1 месяца терапии у 57,3% пациентов отмечалась прибавка массы тела (среднее значение составило  $2,5\pm 0,56$  кг). Анализ распределения пациентов по ИМТ (рис. 3) позволяет сделать вывод о том, что эта прибавка, в основном, происходила у пациентов с дефицитом массы тела. Несмотря на прирост массы тела в ходе последующих этапов исследования (2-й этап терапии  $2,11\pm 0,07$  кг, 3-й этап –  $2,2\pm 0,4$  кг), следует подчеркнуть, что средние значения ИМТ у больных находились в нормативном диапазоне и статистически значимо не различались на протяжении всего курса терапии ( $23,11$  кг/м<sup>2</sup>;  $23,70$  кг/м<sup>2</sup>;  $23,70$  кг/м<sup>2</sup>;  $24,20$  кг/м<sup>2</sup> – соответственно этапам) (рис. 4).

На следующем этапе был проведен анализ антропометрических показателей отдельно у мужчин и женщин с целью уточнения влияния гендерного фактора на изменения массы тела при терапии сертиндолом.

Данные о динамике средних значений антропометрических показателей с учетом гендерного фактора представлены в табл. 1.

При анализе показателей прироста массы тела выявлены следующие особенности. У мужчин наиболее выраженная прибавка массы тела отмечалась в течение 1 месяца терапии у больных с дефицитом веса, а в дальнейшем ее интенсивность снижалась (значимые различия между 1 и 6 мес.,  $p<0,01$ ). У женщин наблюдалась противоположная тенденция. В первый месяц терапии отмечался незначительный прирост массы тела, на 2 месяце терапии показатели прироста имели отрицательные значения, что свидетельствовало о снижении массы тела у больных, а в дальнейшем наблюдался более выраженный прирост (1–6 мес.,

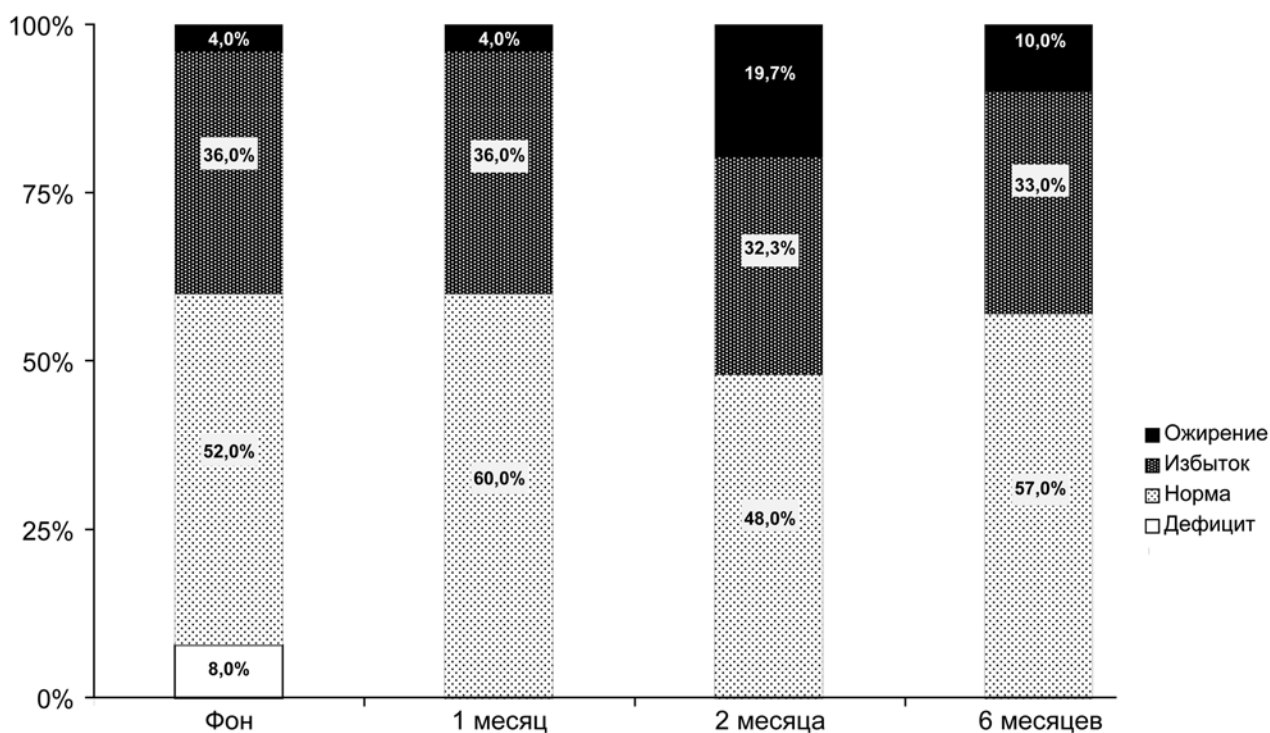


Рис. 3. Динамика распределения пациентов по ИМТ при терапии сертиндолом

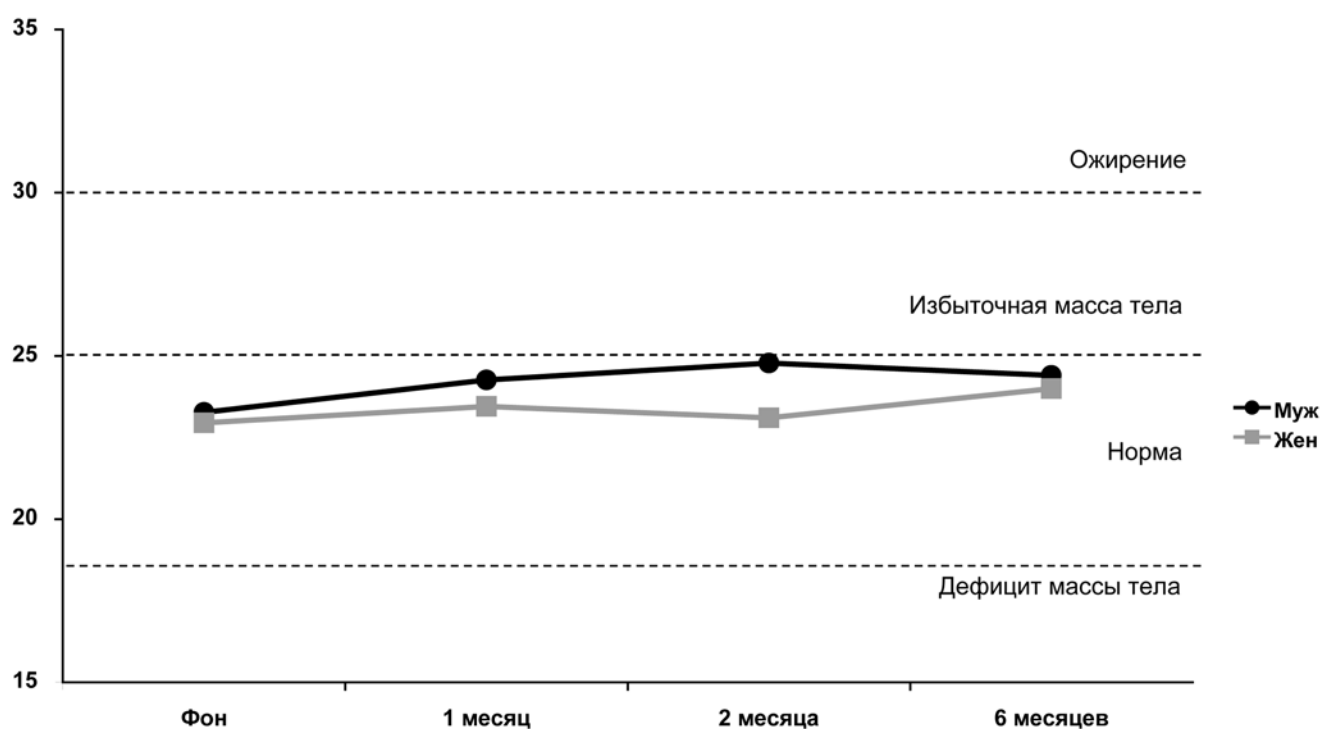


Рис. 4. Динамика ИМТ у мужчин и женщин при терапии сертиндолом

$p < 0,01$ ) – как у больных с нормальной, так и с избыточной массой тела. Следует отметить, что прибавка массы тела имела положительную корреляцию ( $r=0,56$ ) с усилением аппетита на 2 этапе терапии ( $p=0,0008$ ) у пациентов обоих полов и не зависела от исходных показателей ИМТ и дозы препарата.

Как показал анализ данных изменения массы тела у больных при терапии сертиндолом, прибавка массы тела у мужчин и женщин за весь период лечения составила 6%, соответствуя понятию фармакогенной прибавки массы тела [3].

Более важным представляется анализ динамики ИМТ (рис. 4), который является более специфич-

**Динамика средних значений антропометрических показателей у больных при терапии сертиндолом (с учетом гендерного фактора)**

Этапы терапии	Параметр							
	Показатели массы тела (кг)		Прирост массы тела (%)		Показатели ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		СТБ	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Фон	74,53±2,69	63,00±2,93	–	–	23,27±0,64	22,95±0,92	0,89±0,01	0,81±0,02
1 месяц	78,00±2,60	64,00±2,92	4,7%	1,6%	24,26±0,53	23,45±0,92	0,90±0,01	0,79±0,01
2 месяца	79,50±2,40	63,00±2,90	1,9%	-1,6%	24,78±0,70	23,10±0,90	0,88±0,01	0,79±0,02
6 месяцев	79,80±2,20*	67,00±3,08*	0,4%	6,3%	24,40±0,70*	24,00±1,15*	0,87±0,01*	0,79±0,01*

Примечание: \* –  $p < 0,01$  – достоверность отличий по сравнению с фоновыми показателями (критерий Вилкоксона).

ным маркером оценки метаболических нарушений. Средние фоновые показатели ИМТ у мужчин соответствовали нормальной массе тела. В процессе терапии средние значения ИМТ изменялись незначительно, имея тенденцию к повышению через 2 месяца терапии, что было связано с наиболее выраженной прибавкой массы тела у мужчин именно в эти временные периоды. В дальнейшем к 6 месяцу лечения ИМТ незначительно снижался. Статистически достоверные различия наблюдались между фоновыми значениями и показателями 3 этапа ( $p < 0,01$ ). У женщин терапия сертиндолом не оказывала заметного влияния на динамику средних показателей ИМТ на 2 и 3 этапах. К окончанию лечения средний показатель ИМТ статистически значимо повышался. Такая динамика была обусловлена наибольшей прибавкой массы тела у женщин между 2 и 6 месяцем терапии. Как у мужчин, так и у женщин средние значения ИМТ соответствовали нормальной массе тела в течение всей продолжительности терапии сертиндолом.

Показатели СТБ как у мужчин, так и у женщин колебались незначительно, вместе с тем, статистически значимые различия в показателях СТБ отмечены между фоном и 3 этапом исследования ( $p < 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии формирования абдоминального типа жировых отложений, который является одним из основных показателей наличия метаболического синдрома.

Необходимо отметить, что у 13% пациентов повышение аппетита отмечалось в умеренной (2 балла) и легкой (1 балл) степени и сопровождалось незначительным увеличением количества потребляемой пищи, при этом частота ее потребления оставалась без изменений (табл. 2). Ни у одного пациента повышение аппетита не сопровождалось сильным чувством голода и характеризовалось предпочтением сладкой и мучной пищи, особенно в вечернее время. На наш взгляд, повышение аппетита у пациентов при терапии сертиндолом невозможно оценивать однозначно в качестве эндокринного побочного эффекта в связи с тем, что

Таблица 2

**Динамика частоты встречаемости и выраженности повышения аппетита в процессе терапии сертиндолом**

	Фон	1 этап	2 этап	3 этап
Частота встречаемости	4%	30%*	50%*	50%*
Выраженность	0,12±0,09	0,4±0,14	0,6±0,14**	0,6±0,14**

Примечания: \* –  $p < 0,01$  (достоверность динамики показателя относительно фонового значения); \*\* –  $p = 0,02$  (достоверность динамики показателя относительно фонового значения).

улучшение аппетита в части случаев было одним из проявлений клинического улучшения.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что терапия сертиндолом в средних терапевтических дозировках 13,5 мг/сутки в течение 6 месяцев характеризуется определенным влиянием на массу тела и аппетит у ряда больных, имеет гендерные и временные особенности, что согласуется с результатами ряда научных исследований [34, 37, 54, 57]. Для уточнения влияния факторов риска, а также ряда биохимических характеристик на указанные параметры требуется проведение дальнейших исследований.

*Биохимические показатели.* Динамика средних значений биохимических показателей представлена в табл. 3.

Исследование ЛПНП и ЛПВП проводится с целью выявления наличия риска формирования атеросклеротических изменений сосудов, что в свою очередь является показателем риска развития инсультов и инфаркта миокарда [1, 3, 22, 30]. Считается, что чем выше показатели ЛПВП и ниже показатели ЛПНП, риск развития вышеуказанных заболеваний снижается.

Как показало наше исследование (табл. 3), средние значения ЛПНП как в целом по группе, так и отдельно у мужчин и женщин на всех этапах терапии находились в пределах приемлемых значений (2,59–3,34 ммоль/л). Общегрупповые средние показатели ЛПНП на всех этапах исследования не имели статистических различий. Обращает на себя

**Динамика биохимических показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертиндолом**

Этапы терапии	Параметр														
	ЛПНП (ммоль/л)			ЛПВП (ммоль/л)			Глюкоза (мм/л)			Холестерин (мм/л)			Триглицериды (мм/л)		
	Общий	Мужчины	Женщины	Общий	Мужчины	Женщины	Общий	Мужчины	Женщины	Общий	Мужчины	Женщины	Общий	Мужчины	Женщины
Фон	2,86± 0,13	2,70± 0,19	3,03± 0,19	1,41± 0,05	1,31± 0,05	1,52± 0,57	5,38± 0,11	5,54± 0,17	5,22± 0,13	4,77± 0,16	4,54± 0,21	5,01± 0,24	1,07± 0,09	1,08± 0,11	1,07± 0,15
1 месяц	2,90± 0,11	2,83± 0,20	2,94± 0,11	1,33± 0,05	1,19± 0,10	1,41± 0,05	5,70± 0,14*	5,85± 0,25*	5,61± 0,18*	4,77± 0,13	4,51± 0,25	4,94± 0,10	1,30± 0,19	1,36± 0,39	1,26± 0,20
2 месяца	2,68± 0,16	2,49± 0,23	2,80± 0,22	1,51± 0,16	1,19± 0,09	1,69± 0,24	5,30± 0,12	5,38± 0,26	5,26± 0,14	4,80± 0,24	4,30± 0,32	5,00± 0,31	1,20± 0,15	1,32± 0,26	1,14± 0,16
6 месяцев	2,92± 0,25	2,02± 0,24*	3,32± 0,39	1,49± 0,09*	1,37± 0,10	1,54± 0,13	5,60± 0,17*	5,57± 0,31	5,62± 0,20*	5,10± 0,36	4,10± 0,25*	5,60± 0,60*	1,51± 0,21*	1,22± 0,27*	1,65± 0,33*

Примечание: \* –  $p < 0,01$  (достоверность отличий по сравнению с фоновыми значениями – критерий Вилкоксона).

внимание, что у мужчин средние значения ЛПНП снижались от этапа к этапу, достигая уровня статистической значимости между фоном и 6 месяцем лечения ( $p \leq 0,01$ ). У женщин средний уровень ЛПНП колебался незначительно. Вместе с тем следует отметить, что лишь в 6% случаев (1 муж. и 1 жен.) после 2 месяцев терапии были обнаружены показатели выше 4,1 ммоль/л, что соответствует высокому риску развития атеросклероза, однако к окончанию лечения отмечалось снижение этих показателей до приемлемых значений.

Средние показатели ЛПВП как в целом по группе, так и отдельно у мужчин и женщин превышали 0,91 ммоль/л, свидетельствуя о низком риске развития атеросклеротических изменений. Кроме того, к концу терапии происходило достоверное ( $p \leq 0,01$ ) повышение этого показателя в целом по группе больных, что в определенной мере может свидетельствовать об отсутствии риска развития атеросклеротических нарушений при лечении сертиндолом.

Средние уровни триглицеридов имели разнонаправленные колебания, оставаясь в нормативном диапазоне на всех этапах исследования. Достоверные ( $p \leq 0,01$ ) различия обнаружены лишь между фоновым уровнем и 6 месяцами терапии. Как и в случае ЛПНП, у 6% пациентов триглицериды превышали нормативные пределы, причем отмечена тенденция к их нарастанию в процессе терапии. У 1 пациентки высокие показатели триглицеридов сочетались с высокими показателями ЛПНП, нарастанием массы тела и наличием ожирения еще до начала терапии сертиндолом, что могло свидетельствовать об усугублении имевших место метаболических нарушений.

Ни у одного из исследованных пациентов уровень холестерина не превышал верхних границ нормативных значений. Общегрупповые показатели имели тенденцию к незначительному повыше-

нию (изменения не были статистически значимыми). Эти изменения происходили за счет достоверного ( $p \leq 0,01$ ) повышения показателей у женщин и достоверного ( $p \leq 0,01$ ) снижения показателей у мужчин, что в целом по группе приводило к нивелировке средних значений.

Динамика средних показателей уровней глюкозы как в целом по группе, так и у мужчин и женщин имела следующие характерные особенности. После одного месяца терапии отмечалось достоверное ( $p \leq 0,01$ ) повышение показателей, а затем, после 2 месяцев лечения, отмечалась тенденция к снижению, и к окончанию терапии показатели вновь достоверно ( $p \leq 0,01$ ) повышались. Характер динамики был обусловлен тем, что до назначения терапии превышение нормативных показателей глюкозы отмечалось у 6% пациентов, после 1 месяца их доля увеличивалась до 30%; на 2 этапе она составляла 10% и к окончанию лечения доходила до 20% случаев. Следует отметить, что показатели глюкозы у указанных пациентов не превышали 7,6 мм/л. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о незначительном и клинически незначимом влиянии терапии сертиндолом на содержание глюкозы в крови, что не противоречит литературными данным [17, 33, 47, 58].

*Физикальные исследования.* В процессе терапии сертиндолом не было обнаружено повышения показателей артериального давления, средние значения находились в пределах 107/70–125/75 мм ртутного столба. При измерении пульса лишь у 4 пациентов его значения превышали 100 ударов в минуту. Средние показатели колебались от 83 до 91 удара в минуту и не могли свидетельствовать о наличии тахикардии.

### Заключение

Анализ результатов, полученных в исследовании, в целом подтвердил сведения об описываемом

в литературе профиле безопасности сертиндола в отношении развития нейроэндокринных дисфункций, который включает влияние препарата у ряда больных на прибавку массы тела, развитие сексуальных дисфункций (нарушение эякуляции) и практически не оказывает влияния на биохимические параметры, включающие метаболические показатели и уровень пролактина. Обращает на себя внимание выявленное в нашем исследовании расхождение с данными литературы в отношении более частого формирования нарушений пищевого поведения и снижения либидо при терапии сертиндолом. Вполне возможно, что эти факты, с одной стороны, связаны с более активным выявлением

указанных жалоб у больных, которые зачастую их активно не высказывают, а с другой – с клиническими проявлениями психического расстройства или его редукцией.

В любом случае результаты проведенного исследования должны внести свой вклад в накопление фактического материала, помогающего определить специфический эндокринотропный профиль, характерный для каждого из атипичных антипсихотиков, с целью адекватного их назначения, что будет способствовать минимизации развития НЭД при назначении антипсихотической терапии больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азорин Ж.М., Страб Н., Лофт Н. Двойное слепое контролируемое исследование терапии умеренной и тяжелой шизофрении сертиндолом и рисперидоном // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, № 3. С. 70–76.
2. Азорин Ж.М., Муртейра С., Хансен К. и соавт. Ретроспективный анализ применения сертиндола у пациентов с ранее неуспешной терапией другим антипсихотическим препаратом // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 2. С. 51–56.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 311 с.
4. Гурович И.Я., Саркисян Г.Р. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении атипичным антипсихотиком сертиндолом (сертиндолом) // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 3. С. 101–106.
5. Мердок Д., Китинг Дж.М. Сертиндол. Обзор применения в терапии шизофрении. Часть 1 // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, № 4. С. 90–95.
6. Мердок Д., Китинг Дж.М. Сертиндол. Обзор применения в терапии шизофрении. Часть 2 // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 1. С. 55–60.
7. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006. Т. 106, № 9. С. 64–70.
8. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62, Suppl. 7. P. 22–31.
9. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // Neuropharmacol. 1998. Vol. 18, Suppl. 2. P. 63–101.
10. Azorin J.M., Touimi M., Sloth-Nielsen M. Sertindole is well tolerated and demonstrates efficacy advantages over risperidone in the treatment of moderate to severe schizophrenia // Poster presented at ECNP. Barcelona, 2002.
11. Azorin J.M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 21, Suppl. 1. P. 49–56.
12. Azorin J.M., Murteira S., Hansen K. et al. Evaluation of patients on sertindole treatment after failure of other antipsychotics: a retrospective analysis // BMC Psychiatry. 2008. Vol. 8, N 16.
13. Baptista T., Kin N.M., Beaulieu S. et al. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives // Pharmacopsychiatry. 2002. Vol. 35, N 6. P. 205–219.
14. Blin O., Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62, Suppl. 7. P. 11–21.
15. Branford D., Thompson B., Muldon C. Mortality in three comparative cohorts of patients who received sertindole, risperidone and olanzapine: a hospital-based, retrospective study // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2002. Vol. 11, Suppl. 1. P. S116.
16. Casey D.E., Zorn S.H. The pharmacology of weight gain with antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 6, Suppl. 7. P. 4–10.
17. Daniel D.G., Wozniak P.J., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // Psychopharmacol. Bull. 1998. Vol. 34. P. 61–69.
18. Fleischhacker W.W., Cetcovich-Bakmas M., De Hert M. et al. Comorbid somatic illness in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 18. P. e1–e6.
19. Gallhofer B., Jaanson P., Mutttox A. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol // Pharmacopsychiatry. 2007. Vol. 40. P. 275–288.
20. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview // CMAJ. 2005. Vol. 172, N 13. P. 1703–1711.
21. Haddad P.M., Wiecek A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management // Drugs. 2004. Vol. 64, N 20. P. 2291–2313.
22. Hale A.S. A review of the safety and tolerability of sertindole // Int. Clin. Psychopharmacol. 1998. Vol. 13, Suppl. 3. P. S65–S70.
23. Hale A., Azorin J.M., Kasper S. et al. Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: results of a phase III trial // Int. J. Psychiatr. Clin. Pract. 2000. Vol. 4. P. 47–54.
24. Hale A. Sertindole: a clinical efficacy profile // Psychiatry Clin. Pract. 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. S21–S26.
25. Henderson D.C., Doraiswamy P.M. Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69, Suppl. 1. P. 32–44.
26. Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D. et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease // Am. Heart J. 2005. Vol. 150, N 6. P. 1115–1121.
27. Herrick-Davis K., Grinde E., Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxy-tryptamine<sub>2C</sub> receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. Vol. 295. P. 226–232.
28. Hietala J., Kuoppamaki M., Majasuo H. et al. Sertindole is a serotonin 5-HT<sub>2C</sub> invertegonist and decreases agonist but not antagonist binding to 5-HT<sub>2C</sub> receptors after chronic treatment // Psychopharmacol. 2001. Vol. 157, N 2. P. 180–187.
29. Hyttel J., Nielsen J.B., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> and alpha 1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies) // J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1992. Vol. 89. P. 61–69.
30. Kane J.M. Sertindole: a review of clinical efficacy // Int. Clin. Psychopharmacol. 1997. Vol. 13, Suppl. 3. P. S59–S64.
31. Kane J., Potkin S., Buckley P. et al. Safety and efficacy of sertindole and risperidone in treatment resistant patients with schizophrenia (abstract and poster) // 10th Int. Congress on Schizophr. Res. 2005. Vol. 2–6, Savannah (GA).
32. Kasper S., Hale A., Azorin J.-M. et al. Benefit risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole in the treatment of schizophrenia // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999. Vol. 249, Suppl. 2. P. 1112–1114.
33. Kasper S., Toumi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 7, Suppl. 1. P. S422.
34. Kasper S., Moller H.J., Hale A. The European Post-marketing Observational Serdolect (EPOS) study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment. Copenhagen: H.Lundbeck A/S, 2006.
35. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr. Res. 1999. Vol. 4, Suppl. 3. P. 551–568.
36. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166, N 2. P. 152–163.
37. Lewis R., Bagnall A.M., Leitner M. Sertindole for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Review. 2005. Vol. 20, N 3. CD001715.
38. Lindström E., Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia // Expert Opin. Pharmacother. 2006. Vol. 7, N 13. P. 1825–1834.
39. 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.

40. Mack R., Driscoll R., Silber C. The long term cardiovascular safety of sertindole // *Eur. Neuropharmacol.* 1997. Vol. 7, Suppl. 2. P. S207.

41. Murdoch D., Keating G.M. Sertindole: a review of its use in schizophrenia // *CNS Drugs.* 2006. Vol. 20, N 3. P. 233–255.

42. Nasrallah H. A review of atypical antipsychotics on weight // *Psychoneuroendocrinol.* 2003. Vol. 28. P. 83–96.

43. Newcomer J.W. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67, Suppl. 9. P. 25–30.

44. Perquin L., Steinert T. Review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18, Suppl. 2. P. 19–30.

45. Peuskens J., Moore N., Azorin J.M. et al. Sertindole safety and exposure: a retrospective study on 8608 patients in Europe // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. Colorado Springs (CO), 2003.

46. Pinto L.P., Hanna F.W.F., Evans L.M. et al. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinemia and hyperprolactinemia // *Clin. Endocrinol.* 2003. Vol. 59. P. 580–584.

47. Schuck H., van den Ameele H., Jaanson P. et al. Case histories illustrating the utility of sertindole in clinical practice // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18, Suppl. 2. P. 31–43.

48. Spina E., Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007. Vol. 100, N 1. P. 4–22.

49. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4, N 5. P. 629–638.

50. Sturkenboom M.C.J.M., Picelli G., Moore N. Mortality during use

and other antipsychotics: a comparative cohort study // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. 2003. Vol. 2. Colorado Springs (CO), 2003.

51. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? // *Psychiatric Quarterly.* 2002. Vol. 73, N 4. P. 297–311.

52. Toumi M., Auquier P., Francois C. Sertindole safety and tolerability in a patient named use programme // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. Vol. 2. Colorado Springs (CO), 2003.

53. Toumi M., Mann R., Hall G. et al. Mortality associated with sertindole: review of epidemiological studies [abstract no. NR560 plus poster] // Am. Psychiatric Association, 2003 Annual Meeting. San-Francisco (CA). May 17–22, 2003.

54. van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // *Psychopharmacol.* 1996. Vol. 124. P. 168–175.

55. Wilton L.V., Heely E.L., Pickering R.M. et al. Comparative study of mortality and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine // *J. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 15, Suppl. 2. P. 120–126.

56. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60, N 6. P. 358–363.

57. Wong S.L., Grannemann G.R. Modeling of sertindole pharmacokinetic disposition in healthy volunteers in short term dose escalation studies // *J. Pharm. Sci.* 1998. Vol. 87, Suppl. 12. P. 1629–1631.

58. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al., for the Sertindole Study Group. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 782–791.

## ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЭНДОКРИННЫХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ФИЗИКАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ СЕРТИНДОЛОМ

Л. Н. Горобец, М. И. Матророва, А. Б. Шмуклер

В настоящей статье на основании открытого натуралистического исследования 30 больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первым эпизодом шизофрении приведены данные по исследованию динамики клинико-эндокринных, биохимических (включающих пролактин и ряд метаболических параметров), антропометрических и физических показателей в процессе длительной (6 месяцев) терапии атипичным антипсихотиком сертиндолом. Представлены особенности динамики указанных параметров в

зависимости от гендерного фактора. Продемонстрирован профиль безопасности сертиндола в отношении развития нейроэндокринных дисфункций, который включает влияние препарата на изменение массы тела, развитие сексуальных дисфункций, и фактически не оказывает влияния на биохимические параметры, включающие метаболические показатели и уровень пролактина.

**Ключевые слова:** сертиндол, пролактин, биохимические показатели, антропометрические показатели, физические показатели.

## CHANGES IN CLINICAL-ENDOCRINOLOGICAL, HORMONAL, BIOCHEMICAL, ANTHROPOMETRIC AND PHYSICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS IN THE COURSE OF TREATMENT WITH SERTINDOLE

L. N. Gorobets, M. I. Matrosova, A. B. Shmukler

This article presents on the basis of an open naturalistic study of 30 patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders with the first psychotic episode the data concerning changes in clinical-endocrinological, biochemical (including prolactin and a number of metabolic parameters), anthropometric and physical data in the course of long-term (6 months) treatment with the atypical antipsychotic sertindole. The authors describe the dynamics of the mentioned parameters depending on patients'

sex attribution. Sertindole safety profile is demonstrated as referring to neuroendocrine dysfunctions such as gaining body weight and sexual dysfunction, and actually does not seem to influence the biochemical parameters, including metabolic ones and the level of prolactin.

**Key words:** Sertindole, prolactin, biochemical parameters, anthropometric parameters, physical parameters.

**Горобец Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: gorobetsln@mail.ru

**Матророва Марина Игоревна** – аспирант отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: matrosova-marina@yandex

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